

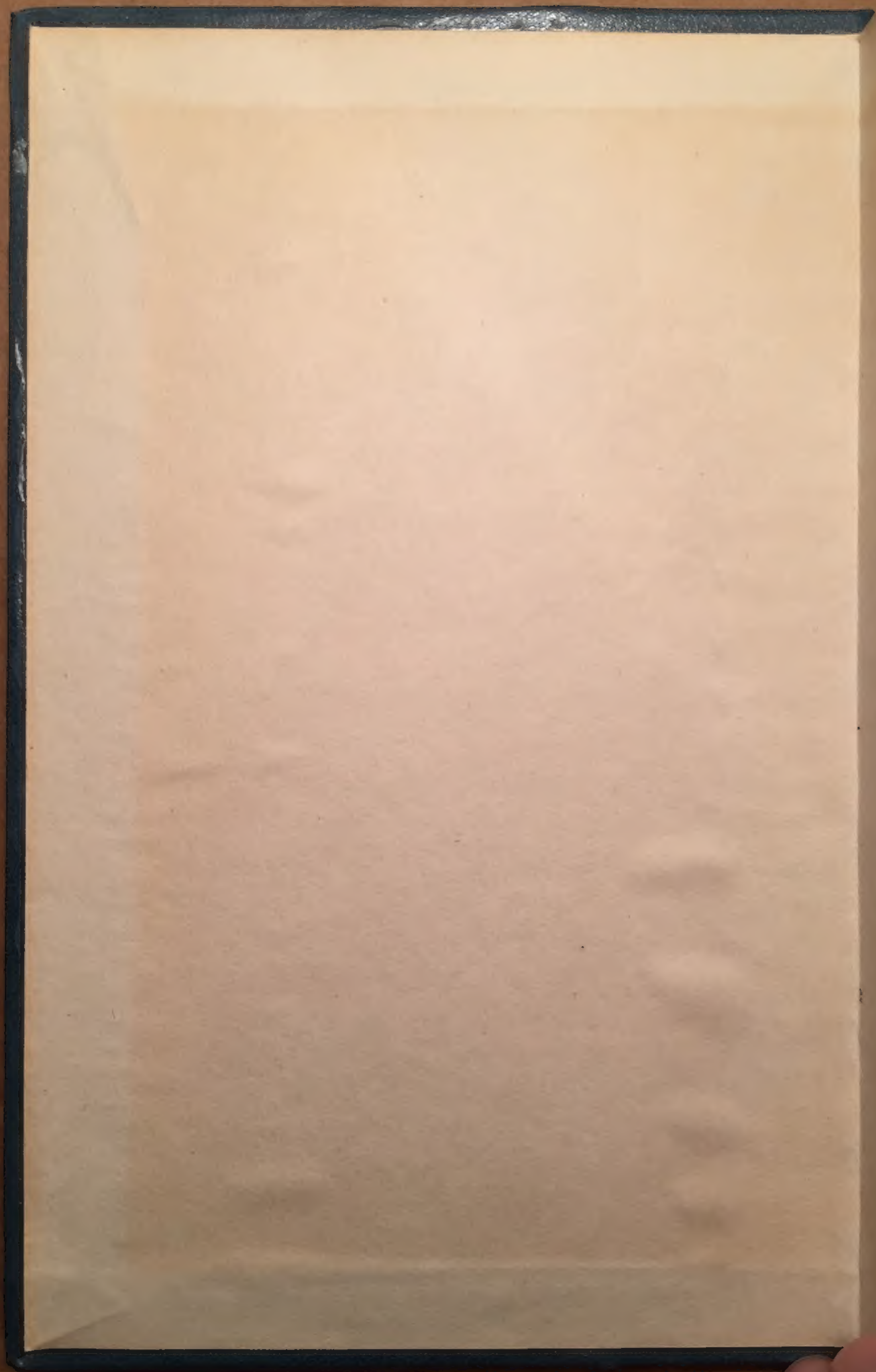
# ИММУННАЯ СИСТЕМА И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

А.С.ЛОГИНОВ

Т.М.ЦАРЕГОРОДЦЕВА

М.М.ЗОТИНА











АКАДЕ

А.С.  
Т.М.  
М.М.

---

ИММУН  
И  
О  
П

8



АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

А.С.ЛОГИНОВ  
Т.М.ЦАРЕГОРОДЦЕВА  
М.М.ЗОТИНА

---

# ИММУННАЯ СИСТЕМА И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ



Москва «Медицина» 1986



ББК 54.13

Л69

УДК 616.3-092 : 612.017.1

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ  
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ  
ПРЕЗИДИУМА АМН СССР

Рецензенты

А. Д. Адо — акад. АМН СССР;  
Л. А. Горякина — канд. мед. наук.

Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М.

Л 69 Иммунная система и болезни органов пищеварения/  
АМН СССР. — М.: Медицина, 1986, 256 с., ил.

В пер.: 1 р. 50 к. 9000 экз.

Книга посвящена иммунологии и иммунопатологии желудочно-кишечного тракта. Дана характеристика различных типов иммунных реакций, вызывающих повреждения тканей органов пищеварения и реализующих защитно-компенсаторные возможности. Рассмотрены взаимодействия различных звеньев иммунной системы, соотношение факторов специфического иммунитета и естественной резистентности, их патогенетическая роль, диагностическая и прогностическая значимость. Изложены современные данные об антигенных свойствах тканей желудочно-кишечного тракта, локальных иммунных реакциях, аутоиммунных и иммунодефицитных состояниях, системе антигена вирусного гепатита В, генетической регуляции иммунных реакций. Особое внимание уделено вопросам иммунодиагностики и иммунокорригирующей терапии болезней органов пищеварения.

Книга рассчитана на гастроэнтерологов, терапевтов, иммунологов, аллергологов.

Л 4112040000—268  
039(01)—86 135—86

ББК 54.13

© Издательство «Медицина», Москва, 1986



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава 1. Иммунокомпетентные клетки лимфоидной ткани и система органов пищеварения	7
Т-эффекторы, естественные клетки-киллеры	12
Розеткообразующая активность лимфоцитов	18
Реакция бластной трансформации лимфоцитов	21
Лимфокины	25
Реакция торможения миграции лейкоцитов	30
Роль Т-лимфоцитов в развитии и течении хронических болезней органов пищеварения	38
Глава 2. Иммунные реакции, опосредованные В-лимфоцитами	40
Иммуноглобулины	42
Криоглобулины	65
Парапротеины	70
Антигенные свойства тканей органов пищеварения	77
Антитела	83
Аутоантитела	89
Иммунные комплексы	105
Глава 3. Факторы естественной резистентности	116
Фагоцитоз	116
Изменение функциональных свойств фагоцитов при болезнях органов пищеварения	128
Система комплемента, лизоцим и интерферон при болезнях органов пищеварения	135
Глава 4. Местные иммунные реакции желудочно-кишечного тракта	147
Глава 5. Аутоиммунные реакции	153
Глава 6. Иммунодефицитные состояния и органы пищеварения	159
Глава 7. Система антигена вирусного гепатита В и болезни печени	169
Глава 8. Карциноэмбриональные антигены и болезни органов пищеварения	183
Глава 9. Генетическая регуляция иммунных реакций при болезнях органов пищеварения	190



Глава 10. Значение иммунных реакций в патогенезе болезней органов пищеварения . . . . .	196
Глава 11. Иммунодиагностика болезней органов пищеварения . . . . .	213
Глава 12. Иммунокорригирующая терапия болезней органов пищеварения . . . . .	222
Список литературы . . . . .	240

## Монография

Анатолий Сергеевич Логинов  
Тамара Михайловна Царегородцева  
Маргарита Михайловна Зотина

### ИММУННАЯ СИСТЕМА И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Зав. редакцией Ю. В. Махотин  
Редактор Д. И. Губкина  
Художественный редактор Т. К. Винокурова  
Переплет художника В. С. Сергеевой  
Технический редактор Л. А. Зубова  
Корректор Т. Ф. Вагина

ИБ № 3885

Сдано в набор 27.12.85. Подписано к печати 10.09.86. Т-01465. Формат бумаги 84×108/32. Бумага тип. № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 13,44. Усл. кр.-отт. 13,44. Уч.-изд. л. 15,51. Тираж 9000 экз. Заказ 961. Цена 1 р. 50 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»  
103062, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 6 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.  
109088, Москва, Ж-88, Южнопортовая ул., 24.



## ПРЕДИСЛОВИЕ

В монографии представлены достижения современной теоретической и клинической иммунологии, относящиеся к механизмам иммунных реакций, их патогенетической роли, диагностической и прогностической ценности, эффективности иммунокорригирующей терапии при болезнях органов пищеварения. С этой целью в книге систематизированы данные литературы и результаты собственных исследований, проводившихся на протяжении многих лет в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии.

За последние 2—3 десятилетия в иммунологии получены новые оригинальные данные в отношении регуляторных и эффекторных функций лимфоцитов, лимфокинов, синтеза, структуры, биологических свойств иммуноглобулинов, моноклональных антител, комплемента, моноклеарной фагоцитарной системы и др. В отечественной и зарубежной литературе имеется значительное число сообщений по отдельным аспектам иммунологии и иммунопатологии органов пищеварения. Однако работ монографического плана, в которых обобщены достижения современной иммунологии применительно к гастроэнтерологии, практически нет.

Взаимоотношения между системами органов пищеварения и иммунной сложны и многообразны. Органы пищеварения принимают участие в инактивации бактериальных, вирусных, алиментарных, лекарственных и других антигенов, элиминации иммунных комплексов, синтезе иммуноглобулинов, компонентов комплемента и других процессах, имеющих непосредственное отношение к формирова-



нию неспецифической резистентности и специфического иммунитета. Естественно, что поражения органов желудочно-кишечного тракта различной этиологии сопровождаются изменением активности иммунной системы. В свою очередь нарушения функционального состояния иммунокомпетентных клеток, обусловленные генетическими, инфекционно-токсическими факторами, играют существенную роль в развитии и течении патологических процессов в органах пищеварения.

Основные принципы иммунологии, ее достижения, методические приемы нашли широкое применение в гастроэнтерологии. Они способствуют формированию оригинальных концепций патогенеза, совершенствованию диагностики, повышению эффективности терапии при болезнях органов пищеварения.

Важнейшими функциями иммунной системы являются распознавание и элиминация чужеродных субстанций, поддержание генетического гомеостаза соматических клеток, структурной и функциональной целостности организма. Нарушения функционального состояния иммунной системы играют важную роль в развитии болезней органов пищеварения, таких, как хронический гепатит, цирроз печени, атрофический гастрит, болезнь Крона, язвенный колит и др. Кроме того, иммунопатологические реакции могут осложнять и существенным образом изменять течение и исход поражений желудочно-кишечного тракта.

Определение состояния функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов, комплемента, количественного содержания, физико-химических и биологических свойств сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, содержания циркулирующих иммунных комплексов, аутоантител, антигена вирусного гепатита В,  $\alpha$ -фетопротейна имеют большую диагностическую и прогностическую значимость, используются в качестве одного из показаний для применения иммунокорригирующей терапии и критериев ее эффективности.

Книга начинается с изложения современных представ-



лений о происхождении, миграции, видах иммунокомпетентных клеток, их функциональных свойствах. В работе дана характеристика различных типов реакций, опосредованных Т- и В-лимфоцитами: розеткообразование, бластная трансформация лимфоцитов, торможение миграции лейкоцитов, цитотоксический эффект лимфоцитов, лимфотоксинов, антител, формирование иммунных комплексов и др. Рассмотрены механизмы иммунных реакций, реализующих повреждение клеток и тканей желудочно-кишечного тракта и их защитно-компенсаторные возможности, взаимодействие различных звеньев иммунной системы между собой и с факторами естественной резистентности. Особое внимание уделено антигенным свойствам тканей желудочно-кишечного тракта, локальным иммунным реакциям, их роли в осуществлении физиологических функций и развитии патологических процессов в органах пищеварения. Специальные разделы посвящены аутоиммунным и иммунодефицитным состояниям, системе антигена вирусного гепатита В, карциноэмбриональным антигенам, генетической регуляции иммунных реакций при болезнях органов пищеварения. В заключительных главах освещены вопросы иммунопатогенеза, иммунодиагностики и иммунокорригирующей терапии.

Материал изложен таким образом, чтобы сосредоточить внимание читателя на принципиально важных вопросах иммунологии и иммунопатологии, желудочно-кишечного тракта.

Авторы выражают надежду, что привлечение внимания специалистов к иммунологическим аспектам болезней органов пищеварения окажется полезным для дальнейших углубленных поисков и исследований, направленных на решение сложных актуальных проблем гастроэнтерологии.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Ig — иммуноглобулины
- Fc — константный фрагмент иммуноглобулинов
- Fab — антигенсвязывающий фрагмент иммуноглобулинов
- Т-лимфоциты — тимусзависимые лимфоциты
- В-лимфоциты — bursa) — тимуснезависимые лимфоциты
- ОКТ4 — серия моноклональных антител, реагирующих с Т-хелперами
- ОКТ8 — серия моноклональных антител, реагирующих с Т-супрессорами
- T4<sup>+</sup> — Т-лимфоциты с индукторно-хелперными свойствами
- T8<sup>+</sup> — Т-лимфоциты с супрессорно-цитотоксическими свойствами
- T<sub>γ</sub> — Т-лимфоциты с рецептором к Fc-фрагменту IgG (супрессоры)
- T<sub>μ</sub> — Т-лимфоциты с рецептором к Fc-фрагменту IgM (хелперы)
- Е-РОК — лимфоциты, образующие спонтанные розетки с эритроцитами барана
- ЕКК — естественные клетки-киллеры
- ГКГ — главный комплекс гистосовместимости
- HLA — антигены тканевой совместимости человека
- I<sub>g</sub> — гены, регулирующие интенсивность иммунного ответа
- I<sub>a</sub> — антигены, ассоциированные с ГКГ, продукты I<sub>g</sub>-генов
- HB<sub>s</sub>Ag — поверхностный компонент антигена вирусного гепатита В
- HB<sub>c</sub>Ag — ядерный компонент антигена вирусного гепатита В
- БТЛ — областная трансформация лимфоцитов
- РТМЛ — реакция торможения миграции лейкоцитов
- Кон А — конканавалин А, митоген
- ФГА — фитогемагглютинин, митоген
- С 1.....9 — компоненты комплемента
- цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
- цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
- РФ — ревматоидный фактор
- ДНХБ — динитрохлорбензол
- ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза



## ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ И СИСТЕМА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Основной функцией иммунной системы является распознавание антигенов и специфическое реагирование на них. Антигены, несущие признаки чужеродной в генетическом отношении информации, при попадании в организм нарушают гомеостаз и вызывают ответную реакцию иммунной системы, направленную на пейтрализацию, инактивацию и выведение из организма чужеродного агента.

Иммунную функцию выполняют лимфоидные клетки, генерализованные по всему организму и постоянно рециркулирующие. Они локализируются в лимфоидных органах, тканях, циркулируют в крови и лимфе [Петров Р. В., 1983]. Общая масса лимфоидных клеток взрослого человека, функционирующих как единое целое, достигает 1,5—2 кг. В вилочковой железе и костном мозге осуществляется дифференцировка лимфоцитов, а в селезенке, лимфатических узлах, скоплениях лимфоидных клеток кишечника формируется иммунный ответ на антигены.

Лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта представлена организованными структурами (пейеровы бляшки, аппендикс, лимфатические узлы) и отдельными клеточными элементами.

Популяция клеток лимфоидной ткани разнородна и состоит из множества групп, подгрупп и клонов клеток с различными функциональными свойствами и специфичностью рецепторов, распознающих антигены. Общее количество клонов лимфоцитов, представляющих собой потомство одной клетки, достигает  $10^7$ , численность каждого клона составляет  $10^5$  клеток [Götz H., 1982].

Лимфоциты не только реализуют иммунный ответ, но и принимают участие в физиологических процессах поддержания гомеостаза. Именно этим объясняется значительная распространенность лимфоидной ткани. Существенная роль в переработке поступающих веществ принад-



лежит лимфоидным клеткам пищеварительного тракта. Лимфоциты принимают участие в процессах воспаления и регенерации, влияют на митотическую активность клеток различных тканей, стимулируют и регулируют их рост.

Физиологическое функционирование лимфоцитов, необходимое для формирования адекватного иммунного ответа, невозможно без участия других типов клеток нелимфоидной природы, так называемых дополнительных клеток. Они представляют антиген лимфоцитам, обеспечивают микроокружение в вилочковой железе, селезенке, лимфатических узлах и других органах, необходимое для созревания и дифференцировки лимфоцитов [Allen P. M., 1984].

**Происхождение и миграция лимфоцитов.** Лимфоциты, как и все клетки крови, происходят из кровяных островков мезодермы желточного мешка. Этот орган содержит мультипотентные стволовые клетки. В зависимости от микроокружения и гуморальных факторов гемопоэтическая стволовая клетка может дифференцироваться в гранулоциты, моноциты, тимусзависимые (Т) и бурсазависимые (В) лимфоциты и др. После миграции из желточного мешка в печень некоторые стволовые клетки начинают дифференцироваться в В-лимфоциты. Впервые эти клетки появляются в эмбриональной печени 16-дневных плодов. Печень плодов обеспечивает индуктивные стимулы для созревания В-лимфоцитов [Calvert J. et al., 1983]. В настоящее время у млекопитающих не выявлены органы подобно фабрициевой сумке (bursa) у птиц, ответственные за созревание тимуснезависимых лимфоцитов. Предшественники В-лимфоцитов у человека образуются из стволовой клетки в костном мозге. В процессе дальнейшего созревания в костном мозге предшественники В-лимфоцитов превращаются в В-лимфоциты с иммуноглобулиновыми рецепторами класса М на своей поверхности. В результате каскадного процесса пролиферации и дифференцировки клеток (лимфонеогенеза), независимого от антигена, лимфоциты приобретают распознающие структуры — рецепторы для антигенов [Nossal G., 1984]. На основании специфичности рецепторов лимфоциты объединяются в клоны. Зрелые В-лимфоциты несут на своей поверхности встроенные в плазматическую мембрану иммуноглобулиновые рецепторы классов М, G, A, E, D, к компонентам комплемента — C3, C4, C5, C1q, митогенам, Ia-рецептор и др. В-лимфоциты костного мозга мигрируют в лимфоидные органы, преимущественно в фолликулы и наружные слои коры лимфа-



тических узлов, маргинальную зону белой пульпы селезенки, слабо рециркулируют, имеют относительно непродолжительный срок существования — от нескольких дней до нескольких недель.

В-лимфоциты состоят из предшественников антителообразующих клеток, клеток памяти и регуляторных клеток. В вилочковой железе содержится до 0,2 % В-лимфоцитов, грудном протоке — 25 %, лимфатических узлах — 25 %, в периферической крови — 30 %, в селезенке — 40 %, в костном мозге — 40 %, в лимфатических фолликулах, пейеровых бляшках — 55 %. Последнее обстоятельство косвенно свидетельствует о том, что пейеровы бляшки являются важным органом В-системы иммунитета.

Предшественники Т-лимфоцитов из костного мозга мигрируют в вилочковую железу и остаются там до функционального созревания. Затем они транспортируются кровью в Т-зависимые зоны — глубокие слои, паракортикальную зону лимфатических узлов и параартериальные области селезенки. В пре-, интра- и посттимических стадиях развития Т-лимфоциты приобретают соответствующие рецепторы, ограничение по антигенам главного комплекса гистосовместимости, толерантность к собственным тканям, фенотипическую дифференцировку различных субпопуляций [Nossal G., 1984; Shortman K., 1984].

Т-лимфоциты интенсивно рециркулируют. Постоянный обмен между клетками различных лимфоидных органов обеспечивает функционирование лимфоидной ткани как единого целого, обуславливает генерализацию иммунных реакций организма. Феномен рециркуляции лимфоцитов имеет важное значение в процессах резорбции антигенов в кишечнике и обеспечении локальных факторов защиты [Hopkins J. et al., 1984].

Т- и В-лимфоциты представляют собой гетерогенные популяции клеток, отличающихся происхождением, миграцией, продолжительностью существования, физико-химическими и биологическими свойствами. В частности, Т-лимфоциты обладают более высокой по сравнению с В-лимфоцитами электрофоретической подвижностью. Для Т-лимфоцитов характерен Thy-1-антиген, появляющийся на поверхности клеток непосредственно после поступления претимоцитов в вилочковую железу. Другим антигеном Т-лимфоцитов является HTLA.

Идентифицируют Т-лимфоциты по их способности формировать розетки с эритроцитами барана, реагировать с Fc-фрагментами IgM и IgG. В настоящее время получили



распространение методы типирования Т-лимфоцитов с помощью моноклональных антител. Около 20 % Т-лимфоцитов периферической крови реагируют с ОКТ5 и ОКТ8, а около 60 % — с ОКТ4. Использование гибридной биотехнологии способствует обнаружению новых поверхностных антигенных детерминант на Т-лимфоцитах, более глубокому и полному изучению структуры и функции лимфоцитов, продуцируемых ими медиаторов клеточного иммунитета.

Т-лимфоциты человека имеют рецепторы для эритроцитов барана, козы, вируса кори, гистамина и др. На мембранах Т-лимфоцитов содержатся также рецепторы, в основном IgG, IgM, значительно реже IgA, IgE. Однако их плотность не превышает 100—300 по сравнению с плотностью иммуноглобулиновых рецепторов на В-лимфоцитах (50 000—100 000). На поверхностных мембранах лимфоцитов локализуются рецепторы для биологически активных веществ — гистамина, ацетилхолина, простагландина Е, эндорфинов, тимических гормонов, лимфокинов и др. Благодаря этим рецепторам биологически активные вещества оказывают опосредованное влияние на иммунные реакции. Клеточной рецепции принадлежит важная роль в течение различных патологических процессов, в том числе воспалительных [Mac Donald D. M., 1982; Bremer H., 1983; Slossman S. F. et al., 1984].

В формировании современных представлений о клеточных основах иммунных реакций большое значение имеет выявление двух относительно автономных систем лимфоцитов, опосредующих две разные формы иммунного ответа. Т-лимфоциты осуществляют клеточные формы иммунного ответа, в то время как гуморальные реализуются преимущественно В-лимфоцитами. Разделение иммунных реакций, опосредуемых Т- и В-лимфоцитами, в достаточной степени условно. Между Т- и В-лимфоцитами, макрофагами происходят разнообразные взаимодействия, обуславливающие взаимозависимость их функций, широкий диапазон реакций иммунной системы при антигенном воздействии на организм.

**Механизмы клеточных иммунных реакций.** Клеточные иммунные реакции включают распознавание антигена Т-лимфоцитами, их активацию, трансформацию, усиление функциональной активности, в том числе лимфокинпродуцирующей, цитотоксической и др.

Распознавание антигенов осуществляется рецепторами поверхностных мембран клеток. На поверхности макрофа-



гов антиген комплексируется с Ia-гликопротеидами клетки — продуктами иммунорегуляторных генов и в такой форме становится доступным для распознавания Т-лимфоцитами. Двойное распознавание рецепторами Т-лимфоцитов антигена вместе с молекулами, контролируемыми генами ГКГ (феномен рестрикции, ограничения по ГКГ), распространяется как на эффекторные, так и регуляторные клетки. Презентированный антиген распознается и воспринимается как чужеродный прежде всего Т-клетками индукторно-хелперного ряда, которые стимулируют цитотоксические, супрессорные Т-, а также В-лимфоциты. Распознавание антигена является исходной ступенью дифференцировки клеток в антигенспецифические Т-эффекторы.

Иммунный ответ на антиген, опосредуемый Т-лимфоцитами, является каскадным процессом, протекающим с участием большого количества регулирующих агентов [Noszal G., 1984]. Доминирующая роль в активации, пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов принадлежит медиаторам, особенно интерлейкинам, в частности интерлейкину-1. Этот гормоноподобный монокин, продуцируемый активированными макрофагами, осуществляет дополнительный сигнал, необходимый для активации Т-лимфоцитов. В результате воздействия антигенных и дополнительных сигналов на лимфоциты происходят их дифференцировка с селекцией клонов лимфоцитов, специфичных для определенного антигена, пролиферация эффекторных клеток.

Биохимические изменения при действии антигенов ранее всего происходят в мембране, сопровождаясь активацией связанных с рецепторами ферментных систем, изменением липидного матрикса, перемещением ионов, воздействием на клеточный метаболизм, повышением проницаемости мембраны клеток и др. Изменяется активность лизосом, гидролаз, циклаз, регулирующих уровень циклических нуклеотидов, определяющих соотношение пролиферативных и дифференцировочных процессов. С циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) связан процесс созревания клеток, а циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) усиливает деление клеток. При гуморальном ответе деление Т-клеток происходит в течение 2—3 сут, В-клеток — 3—5 сут.

Интенсивное деление лимфоцитов с последующей их дифференцировкой приводит к накоплению эффекторных клеток. В отличие от В-лимфоцитов эффекторные Т-лимфоциты морфологически существенно не отличаются от



своих предшественников. Они представляют собой преимущественно средние и малые лимфоциты с относительно слабо развитым аппаратом синтеза белка. Однако в структуре мембран активированных Т-лимфоцитов изменяется содержание макромолекул, одни поверхностные рецепторы исчезают, другие появляются. Рецепторы для антигенов сохраняются, так как они необходимы для распознавания клеток-мишеней, носителей антигенных детерминант.

### Т-ЭФФЕКТОРЫ, ЕСТЕСТВЕННЫЕ КЛЕТКИ-КИЛЛЕРЫ

Т-эффекторы, осуществляющие клеточные формы иммунного ответа, характеризуются прежде всего цитотоксической активностью. Цитотоксические реакции весьма не однородны по своим механизмам и могут опосредоваться клетками, антителами, комплементом.

Антигенспецифические Т-киллеры относятся преимущественно к Т8<sup>+</sup>-лимфоцитам, значительно реже — к Т4<sup>+</sup>-лимфоцитам. Повреждающую в отношении клеток-мишеней функцию лимфоциты осуществляют при помощи собственного рецепторного аппарата в отсутствие антител и комплемента. Цитотоксическое действие Т-лимфоцитов реализуется в несколько этапов: короткой фазы узнавания, летального удара и дезинтеграции клетки-мишени. Определяющую роль при этом играет феномен двойного распознавания, согласно которому цитотоксические Т-лимфоциты взаимодействуют с чужеродным антигеном только при условии связи последнего с антигенами аутологичного главного комплекса гистосовместимости. В результате нарушаются биологические свойства мембраны, происходят перестройка и конформация белков, деструкция клетки-мишени. Вирусы, в частности вирусы гепатита В, ни А, ни В, индуцируют и увеличивают цитотоксическую активность лимфоцитов [Poralla T. et al., 1984]. Последние реагируют на вирусные антигены, комбинирующиеся с антигенами главного комплекса гистосовместимости I и II классов клеток. При различных формах активного хронического гепатита и цирроза печени увеличивается цитотоксический эффект лимфоцитов по отношению к аутологичным гепатоцитам, возрастает число Т8<sup>+</sup>-лимфоцитов с супрессорно-цитотоксическими свойствами среди клеток, инфильтрирующих ткань печени. Повышенная цитотоксичность лимфоцитов в отношении аутологичных гепатоцитов выявлена при алкогольном циррозе печени. Однако



степень цитотоксичности лимфоцитов не коррелирует с биохимическими и гистологическими изменениями — с содержанием билирубина, активностью аминотрансфераз, воспалительного процесса. Увеличение числа лимфоцитов, оказывающих токсическое действие на аутологичные эпителиальные клетки слизистой оболочки кишки, наблюдается при болезни Крона, язвенном колите, целиакии. Эти данные подтверждают участие цитотоксических Т-лимфоцитов в деструкции тканей желудочно-кишечного тракта при его поражениях [Brown T. et al., 1983; Schorfer R., Bahn R., 1984].

Клеточная цитотоксичность, зависящая от антител, опосредуется К-клетками (нулевыми), а также нейтрофилами и эозинофилами, несущими рецепторы к Fc-фрагментам иммуноглобулинов. Специфичность данного вида цитотоксичности определяется антителами, покрывающими клетки-мишени и направленными против ее антигенов, в частности против специфического липопротеида гепатоцитов при хроническом активном гепатите. Характерной чертой лимфоцитов мезентериальных лимфатических узлов при болезни Крона является способность лизировать покрытые антителами клетки-мишени. Цитотоксичность, опосредованная антителами, не связана с комплементом, реализуется в его отсутствие. Она приводит к лизису клеток-мишеней, в том числе гепатоцитов, эпителиальных клеток слизистой оболочки кишки, энтероцитов, колоноцитов, адсорбирующих на своей поверхности антитела. В основном это фиксированные на клетке-мишени IgG [Realdi G. et al. 1978; Kawanishi H., 1979].

Опосредованная комплементом цитотоксичность развивается в результате активации системы комплемента, завершается лизисом клеток. Этому способствуют иммунное прилипание, хемотаксис, анафилаксия, реализуемые с помощью активированных компонентов комплемента, а также фагоцитоз, выделение биологически активных веществ. Результат перечисленных процессов — деструкция клеток и тканей. Цитотоксичность, опосредуемая Т-лимфоцитами, лимфокинами, антителами, комплементом под влиянием специфических антигенов, играет важную роль в развитии повреждений тканей желудочно-кишечного тракта при действии инфекционных (вирусы, бактерии и другие микроорганизмы) и токсических (этанол, пищевые белки, лекарственные препараты, наркотические средства и др.) агентов [Rogalla T. et al., 1984].

Цитотоксическая активность присуща также и нести-



мулированными лимфоцитами — естественным клеткам-киллерам (ЕКК). Они осуществляют лизис клеток-мишеней аллогенной, ксеногенной природы спонтанно, независимо от антигенной стимуляции, антител и комплемента. ЕКК — крупные лимфоциты диаметром 10—16 мкм с выраженной цитоплазмой, эксцентрически расположенным почковидным ядром, с азурофильными гранулами в цитоплазме. Они способны лизировать некоторые виды инфицированных, опухолевых, аутологичных клеток, осуществляя тем самым иммунный надзор, устраняя чужеродные антигены. В последние годы получены данные, демонстрирующие участие ЕКК в регуляции дифференцировки, пролиферации и функциональной активности В-лимфоцитов, процессов антителообразования, синтеза IgM [James K. et al., 1984].

ЕКК возникают в печени 9-недельных зародышей, после рождения их число возрастает. Максимум ЕКК обнаруживается в крови и селезенке. Они содержатся и в слизистой оболочке кишки; мало ЕКК в лимфатических узлах, костном мозге, практически нет в вилочковой железе. Большая часть крупных гранулярных лимфоцитов содержит рецепторы низкой аффинности к Fc-фрагментам IgG и эритроцитам барана, реагирует с моноклональными антителами — ОКМ 1, 2, реже с ОКТ8, 10, 11. Вопрос о наличии распознающих рецепторов на ЕКК, их природе не решен. Активность ЕКК возрастает под влиянием интерферона и его индукторов, вакцины БЦЖ, уменьшается при действии простагландинов, кортикостероидов. Спонтанной цитотоксичности лимфоцитов принадлежит важная роль в защите организма от инфекций, развития опухолевых и аутоиммунных заболеваний. ЕКК играют большую роль в формировании резистентности к вирусам, в том числе и к гепатотропным [Bukowski F. et al., 1983]. Снижение активности ЕКК сопровождается выраженными и распространенными поражениями тканей желудочно-кишечного тракта при действии вирусной инфекции.

При некоторых заболеваниях, в том числе и органов пищеварения, активность ЕКК меняется. Она может снижаться при язвенной болезни желудка, желчнокаменной болезни, болезни Крона, язвенном колите и особенно при активном циррозе печени независимо от персистенции HB<sub>s</sub>-антигена. При этом отмечена индивидуальная вариабельность активности ЕКК у больных [Nakamura T. et al., 1983]. ЕКК обнаружены в небольшом количестве в биоптатах больных первичным билиарным циррозом, а также



аутоиммунным гепатитом и HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивным хроническим активным гепатитом в очагах некроза.

**Иммунорегуляторные Т-лимфоциты.** Т-супрессоры относятся к регуляторным клеткам, контролирующим процессы дифференцировки В-лимфоцитов, эффекторную активность Т-лимфоцитов, индукцию толерантности. Т-супрессоры маркируются ОКТ5 и ОКТ8, а также рецепторами к гистамину, Fc-фрагменту IgG, локализуются в основном в красной пульпе селезенки, чувствительны к облучению, конканавалину А (Кон А), имеют короткий жизненный цикл, распознают главным образом антигены главного комплекса гистосовместимости I класса. Супрессорной активностью обладают межэпителиальные лимфоциты тонкой кишки, а также клетки эмбриональной печени. У здоровых лиц процент Т-клеток периферической крови, реагирующих с ОКТ5 и ОКТ8, составляет 19—24, процент Т<sub>γ</sub>-лимфоцитов — 10, абсолютное число последних около 200 клеток —  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Т-супрессоры тормозят включение В-лимфоцитов в пролиферацию и дифференцировку, угнетая тем самым выработку антител различной специфичности. Помимо специфических супрессоров, активирующихся под влиянием больших доз и повторных стимулов определенных антигенов, супрессорный эффект могут оказывать и неспецифические клетки. Супрессоры угнетают развитие иммунных реакций, пролиферацию лимфоцитов, накопление эффекторных лимфоцитов при инфекциях, аутоиммунных состояниях, опухолевых поражениях. С действием супрессоров связано развитие повышенной чувствительности замедленного типа, иммунологической толерантности, конкуренция антигенов и другие иммунологические феномены. Т-супрессорам принадлежит решающая роль в системе регуляции иммунного ответа. Одним из механизмов действия супрессоров является распознавание идиотипических рецепторов Т- и В-лимфоцитов и угнетение их активности.

Т-хелперы также выполняют иммунорегуляторные функции. Они маркируются ОКТ4, рецептором для Fc-фрагмента IgM, составляют основную массу клеток периферической крови, лимфатических узлов, белой пульпы селезенки, содержатся в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки. Это — активно рециркулирующие клетки, распознающие преимущественно антигены ГКГ II класса, с низкой чувствительностью к облучению, реагирующие с ФГА. Основной функцией Т4<sup>+</sup>-лимфоцитов является индукторно-хелперный эффект в отношении Т-килле-



ров и В-лимфоцитов. Т-хелперы играют вспомогательную роль в процессах антителообразования, стимулируя пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в направлении иммуноглобулинсинтезирующих клеток при действии Т-зависимых антигенов. По всей вероятности, Т-хелперы опосредуют переключение синтеза IgM на IgG. К Т-хелперам относятся и Т-амплифайеры, активирующие функции Т-эффекторов, супрессоров и других клеток. Общий эффект взаимодействий между Т-клетками после антигенной стимуляции состоит в восстановлении гомеостатического баланса на новом уровне с дифференцировкой специфических по отношению к антигенам клонов Т- и В-лимфоцитов.

Сложно организованная иммунная система включает чувствительные регуляторные механизмы, базирующиеся на высокой специализации лимфоцитов, приспособленных к реакции с антигеном и осуществлению определенных функций. Эффекторные функции лимфоцитов заключаются в продукции иммуноглобулинов, разрушении клеток, в частности инфицированных вирусами, цитотоксическими Т-лимфоцитами и др. Иммуnoreгуляторные клетки индуцируют иммунный ответ, определяют его интенсивность, преобладают в количественном отношении над лимфоцитами-эффекторами.

Содержание как общего числа Т-лимфоцитов, так и их субпопуляций, в частности Т-хелперов и Т-супрессоров, колеблется в зависимости от пола, возраста, времени суток. По сравнению с утренними часами к вечеру количество Т-лимфоцитов увеличивается в 1½ раза и более.

Хронические заболевания органов пищеварения сопровождаются различными нарушениями функции хелперов и супрессоров, изменением количественного содержания и физиологического соотношения иммуnoreгуляторных клеток. Степень их выраженности определяется характером пораженного органа, этиологическим фактором, активностью патологического процесса, иммунокорригирующей терапией.

Снижение числа Т-супрессоров, реагирующих с ОКТ8, Fc-фрагментом IgG, гистамином, Кон А, угнетение их функциональной активности отмечено при различных формах хронического гепатита и цирроза печени с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена и без таковой, при первичном билиарном циррозе [Carella G. et al., 1982; Victorino R. et al., 1982]. При хроническом активном гепатите с HB<sub>s</sub>-антигеном преобладают T8<sup>+</sup>-лимфоциты, при HB<sub>s</sub>-антигенсе-



ронегативной его форме —  $T4^+$ -лимфоциты. Некоторые циркулирующие в крови Т-лимфоциты содержат двойную метку —  $T4^+$  и  $T8^+$ . Соотношение  $T4^+/T8^+$  в периферической крови у здоровых лиц составляет 1,7—2,2. При разных формах болезней печени оно меняется неоднозначно. При вирусных поражениях особенно с НВ<sub>e</sub>-антигенемией, соотношение  $T4^+/T8^+$  может снижаться за счет преимущественного увеличения числа Т-лимфоцитов с супрессорными свойствами. Уменьшение числа  $T8^+$ , возрастание  $T4^+$  приводит к увеличению соотношения Т-лимфоцитов с хелперными и супрессорными свойствами, которое встречается при первичном билиарном циррозе, аутоиммунном гепатите. При болезнях органов пищеварения может наблюдаться как снижение соотношения  $T4^+/T8^+$ , так и его увеличение, даже при одном и том же заболевании — первичном билиарном циррозе, болезни Крона и др. [Bhan A., 1982].

Изменение числа иммунорегуляторных клеток при хронических заболеваниях печени отмечено не только в периферической крови, но и непосредственно в ткани печени [Ferrau O. et al., 1981; Husbi G. et al., 1982; Colucci G. et al., 1983]. При хроническом активном гепатите, первичном билиарном циррозе в инфильтратах порталных трактов преобладают Т-лимфоциты, в основном  $T4^+$ -клетки, в то время как в печеночных дольках и очагах ступенчатого некроза свыше 90 % клеток составляют  $T8^+$ -клетки, обладающие супрессорными и цитотоксическими свойствами. Последние могут контактировать с гепатоцитами, содержащими НВ<sub>s</sub>-антиген при хроническом активном гепатите. Число Т-лимфоцитов, инфильтрирующих порталные тракты и перипортальные зоны, не зависит от наличия НВ<sub>s</sub>-антигена. Скопление цитотоксических и супрессорных клеток в органе-мишени свидетельствует об их участии в повреждении ткани печени. В патогенезе хронического активного НВ<sub>s</sub>-антигенсеропозитивного гепатита большое значение придается  $T8^+$ -лимфоцитам, с которыми, по мнению некоторых исследователей, связана вирусспецифическая цитотоксическая активность. Корреляции соотношения  $T4^+/T8^+$  в печени и периферической крови не обнаружено [Si Lu Sheng T. et al., 1983].

Данные о количестве и соотношении иммунорегуляторных клеток при заболеваниях желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка, тонкой и толстой кишки довольно малочисленны и неопределенны. При болезни Крона, язвенном колите, целиакии число  $T4^+$ ,  $T8^+$  в периферичес-



кой крови и слизистой оболочке кишки колеблется в широких пределах, нередко близко к нормальному, как и их соотношение. Некоторые исследователи выявили снижение числа супрессорных клеток при целиакии, язвенном колите, болезни Крона [Brown T. et al., 1983]. При язвенном колите обнаружены циркулирующие антитела, направленные против  $T4^+$ -лимфоцитов [Abe T. et al., 1983]. Угнетение функциональной активности Т-супрессоров скорее является следствием основного заболевания, нежели его причиной. Вместе с тем дефект супрессорных механизмов способствует системной активации иммунных процессов при болезнях органов пищеварения, возникновению аутоиммунных реакций [Ulrich F. et al., 1984].

В печени, лимфондной ткани кишечника развиваются процессы, обеспечивающие антигенспецифическую системную иммунную толерантность. Особое значение при этом принадлежит контрсупрессорам — популяции Т-клеток, воздействующих на Т-супрессоры и блокирующих активность высвобождаемых ими медиаторов. Нарушение равновесия между физиологической функцией местных супрессоров и антисупрессорной регуляцией в организме способствует развитию хронических воспалительных заболеваний органов пищеварения, прежде всего кишечника.

Увеличенная активность Т-супрессоров отмечается при вирусных инфекциях. Преимущественная активация инфекционным агентом  $T8^+$ -лимфоцитов способствует угнетению иммунных реакций, направленных на элиминацию вируса, затяжному, хроническому течению процесса. Снижение супрессорного влияния  $T8^+$ -лимфоцитов сопровождается активацией  $T4^+$ -лимфоцитов, неконтролируемым синтезом антител против собственных антигенов, аутоиммунными реакциями. В настоящее время неясно, почему снижение активности одной популяции Т-лимфоцитов ведет к увеличению другой, но значение изменений соотношения  $T4^+/T8^+$  в развитии иммунопатологических процессов при болезнях органов пищеварения подчеркивают многие исследователи [Carella G., 1982; Roche I. K., 1982; Lemm G., Warnatz H., 1983].

#### РОЗЕТКООБРАЗУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ

Одним из интегральных показателей функционирования иммунной системы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта являются содержание и функциональная активность лимфоцитов периферической крови, а также



Рис. 1. Розеткообразующий Т-лимфоцит у больного хроническим активным гепатитом.



органов пищеварения. По данным разных авторов, у здоровых лиц абсолютное число лимфоцитов в периферической крови достигает  $1,7—2,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , их относительный процент — 22—34.

Циркулирующие в кровяном русле Т-лимфоциты составляют большую часть клеток, способных к рециркуляции и распознаванию антигена. Последнее осуществляется с помощью поверхностных мембранных рецепторов, к числу которых относятся и рецепторы к эритроцитам барана — универсальные маркеры Т-лимфоцитов. Взаимодействие Т-лимфоцитов с эритроцитами барана обуславливает феномен розеткообразования (рис. 1). Спонтанное розеткообразование с нативными эритроцитами барана, козы, лошади характерно для популяции Т-лимфоцитов. В-лимфоциты, несущие на своей поверхности рецепторы к СЗ-компоненту комплемента, формируют розетки с эритроцитами быка или барана, нагруженными антителами преимущественно IgM, и комплементом.

С помощью метода спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) определяют число Т-лимфоцитов в периферической крови, при этом необходимо учитывать абсолютное число розеткообразующих клеток в 1 л крови. У здоровых лиц абсолютное число Т-лимфоцитов составляет  $1,1—1,35 \cdot 10^9/\text{л}$  (50—70 %). В-лимфоциты, формирующие ЕАС-розетки с эритроцитами быка или барана, нагруженными сенсibilизированными антителами и комплементом, составляют 19—24 %, их абсолютное число не превышает  $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Хронические заболевания органов пищеварения нередко сопровождаются изменением числа лимфоцитов. Так, при хронических активных заболеваниях печени наблюдается как увеличение, так и уменьшение количества лимфоцитов. Последнее встречается преимущественно при различных формах активного цирроза печени, реже при бо-



лезии Крона. Лимфопения (до  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) является результатом как общего снижения числа циркулирующих в периферической крови лейкоцитов, так и уменьшения процентного содержания лимфоцитов в целом и, в частности, Т-лимфоцитов. Содержание Е-розеткообразующих клеток уменьшается при различных формах активного хронического гепатита и цирроза печени. При этом, по данным разных авторов, процент Е-РОК составляет 23—51, абсолютное число Т-лимфоцитов —  $0,32—1,05 \cdot 10^9/\text{л}$ . Хронический панкреатит, холецистит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, болезнь Крона, язвенный колит сопровождаются менее выраженным угнетением Е-розеткообразования.

Активность  $T_H$ -лимфоцитов и  $T_M$ -лимфоцитов можно оценивать по их способности формировать розетки с эритроцитами, нагруженными соответственно IgG или IgM. У здоровых лиц число  $T_H$ -лимфоцитов периферической крови составляет  $0,199 \pm 0,102 \cdot 10^9/\text{л}$ , их относительный процент  $10,5 \pm 4,3$ . На долю  $T_M$ -лимфоцитов приходится 41—55 %, абсолютное их число  $0,55—0,77 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Различные виды розеток — ранние, поздние, стабильные, гигантские, активные, аутологичные служат маркерами розеткообразующих клеток, отражая их функциональные свойства.

Гигантские розетки представляют собой лимфоциты, покрытые несколькими слоями эритроцитов, служат маркерами активированных антигеном или митогеном лимфоцитов. Термостабильные розетки вероятнее всего формируются при  $37^\circ\text{C}$  активированными Т-супрессорами, их число у здоровых лиц составляет 2—5 %. При  $\text{HB}_s$ -антигенотрицательном хроническом активном гепатите число стабильных розеток увеличивается до 9—28 %, а при хроническом активном гепатите с  $\text{HB}_s$ -антигемией — до 3—6 %. Маркером ранней активации Т-лимфоцитов служит формирование ими активных розеток. Средний процент активных розеток у здоровых лиц составляет 11,9. При некоторых заболеваниях органов пищеварения число активных розеток может снижаться до 3—5 %. Клетки, формирующие активные розетки, встречаются среди  $\text{T4}^+$ - и  $\text{T8}^+$ -лимфоцитов. По-видимому, этот вид розеток образуется менее зрелыми активированными Т-лимфоцитами с высокой авидностью к эритроцитам барана, в то время как поздние розетки — более зрелыми. Аутологичные розетки формируют с собственными эритроцитами преимущественно Е-РОК, экспрессирующие на своей поверхности



рецепторы для Fc-фрагмента IgM, реагирующие с моноклональными антителами ОКТ4. Кроме того, розетки могут образовывать лимфоциты, чувствительные или резистентные к теофиллину, обладающие супрессорной и хелперной активностью [Rucheton M., Serrou B., 1981].

В ряде исследований при хронических заболеваниях органов пищеварения обнаружены сывороточные факторы, тормозящие розеткообразование у здоровых лиц.

Феномен спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана отражает функциональное состояние Т-лимфоцитов. При заболеваниях органов пищеварения, в патогенезе которых существенную роль играют клеточные реакции (хронические инфекции, аутоиммунные и др.), отмечается снижение содержания розеткообразующих Т-лимфоцитов [Шмелева Т. К., 1982].

Ряд хронических заболеваний органов пищеварения сопровождается умеренным угнетением спонтанной розеткообразующей активности лимфоцитов. Различие в степени угнетения спонтанного розеткообразования при поражениях печени, кишечника, желудка не всегда статистически достоверно. Кроме того, существенные изменения выраженности Е-роzetкообразования отмечены при одном и том же заболевании. Интенсивность спонтанного розеткообразования в значительной мере определяется активностью патологического процесса, иммунокорригирующей терапией.

Лимфоциты, образующие спонтанные розетки, содержатся не только в периферической крови, но и непосредственно в тканях пораженного органа — печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки и др. Число Е-РОК в тканях при заболеваниях органов пищеварения составляет 38—65 % и выше, что приводит к уменьшению соотношения Е-РОК крови и соответствующей ткани. Эти данные позволяют предположить, что одной из возможных причин снижения числа Е-РОК в периферической крови является увеличение их количества в пораженном органе, где они распознают различные тканевоспецифические антигены, реагируют с ними, оказывают цитотоксический эффект.

#### РЕАКЦИЯ БЛАСТНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ

При антигенной стимуляции происходит активация лимфоцитов, сопровождающаяся их биохимическими метаболическими и морфологическими изменениями. Одно из



проявлений активации клеток — бластная трансформация лимфоцитов (БТЛ). Трансформация зрелых лимфоцитов в мало дифференцированные клетки — пролимфоциты, лимфобласты, имеет место при действии как специфических антигенов (тканевых, бактериальных, вирусных и др.), так и неспецифических стимуляторов бластогенеза — фитогемагглютенина (ФГА), Кон А, митогена лаконоса и др. Митогены обладают поликлональным стимулирующим эффектом, т. е. одновременно активируют многие клоны лимфоцитов. Одни митогены стимулируют преимущественно В-лимфоциты (митоген лаконоса, бактериальные полисахариды), другие — Т-лимфоциты (ФГА, Кон А). Характер и степень БТЛ зависят от природы и концентрации стимулятора (антигены, митогены), а также от типа стимулируемых клеток (Т- или В-лимфоциты), источника лимфоцитов — периферическая кровь, вилочковая железа, селезенка, слизистая оболочка кишки и др. Лимфоциты слизистой оболочки кишки пролиферируют под действием ФГА, Кон А, аллогенных клеток в смешанной культуре лимфоцитов. Однако по сравнению с лимфоцитами периферической крови их реактивность к указанным стимуляторам снижена; они реагируют в меньшем проценте случаев, медленнее. Клетки печени не реагируют на ФГА. Способность реагировать на ФГА является отличительным свойством Т-зависимых лимфоцитов. Однако для этого необходимо присутствие макрофагов. Так, в активации лимфоцитов при регенерации ткани печени определенное участие принимают клетки Купфера.

В смешанной культуре лимфоцитов бластную трансформацию Т-лимфоцитов вызывают аллогены, находящиеся на поверхности лимфоцитов генетически чужеродной линии.

БТЛ с митогенами различного происхождения позволяет оценить функциональную активность лимфоцитов. В настоящее время наиболее широко применяется реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) в периферической крови при действии ФГА.

У здоровых лиц БТЛ при действии ФГА составляет 65—79 %.

При лимфопролиферативных заболеваниях, злокачественных опухолях, аутоиммунных состояниях, некоторых инфекционных поражениях желудочно-кишечного тракта БТЛ существенно снижена. Интенсивность снижения БТЛ при действии неспецифических стимуляторов бластогенеза определяется этиологией, формой пораже-



ния органов пищеварения, активностью заболевания и характером иммунокорригирующей терапии.

Наиболее выраженное угнетение БТЛ при действии ФГА отмечено при различных формах активного гепатита и цирроза печени [Papas A. et al., 1975; Sodomann C. et al., 1979].

По нашим данным, максимальное торможение БТЛ периферической крови при действии ФГА имело место при первичном билиарном циррозе и аутоиммунном гепатите, умеренное — при вирусных, опухолевых и алкогольных поражениях печени, минимальное — при функциональной гипербилирубинемии, жировой дистрофии. Результаты исследования БТЛ при болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, цилиакции неоднозначны. В ряде сообщений наблюдается выраженное в той или иной степени угнетение БТЛ при действии ФГА, Кон А, в смешанной культуре лейкоцитов. Однако полученные результаты далеко не всегда коррелируют с клиническими, морфологическими и биохимическими показателями активности процесса. Некоторым исследователям не удалось выявить достоверного изменения чувствительности лимфоцитов к ФГА у больных с указанными заболеваниями по сравнению со здоровыми лицами. Сходная картина получена и при хроническом панкреатите, холецистите, дуодените, гастрите и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Снижение БТЛ наблюдается при разных поражениях печени, кишечника, желудка и др. [Маколкин В. И. и др., 1981]. Однако особенностей выявленного снижения БТЛ в зависимости от этиологии и формы поражения не отмечено, так как характер снижения чувствительности Т-лимфоцитов к ФГА может быть одинаковым при разных заболеваниях органов пищеварения и существенно изменяться при одном и том же заболевании, например при первичном билиарном циррозе или болезни Крона. В большинстве случаев при поражениях желудочно-кишечного тракта наблюдается умеренное угнетение БТЛ при действии ФГА — до 40—50 %.

Активацию лимфоцитов больных и здоровых лиц при действии антигенов и митогенов различного происхождения могут тормозить факторы, присутствующие в сыворотке некоторых больных, например хроническим гепатитом, болезнью Крона и др. Эти иммунорегуляторные сывороточные факторы по своим физико-химическим свойствам, по-видимому, близки  $\beta_2$ -липопротеиду.

Угнетение при действии неспецифических стимуляторов



бластогенеза и, в частности, ФГА свидетельствует о сниженной функциональной активности Т-лимфоцитов, уменьшении продукции митогенного фактора при заболеваниях органов пищеварения. Большинство исследователей считают, что это снижение функциональных свойств лимфоцитов является вторичным.

Действие специфических антигенов при хронических болезнях органов пищеварения в отличие от неспецифических стимуляторов вызывает увеличение БТЛ периферической крови до 9—26 % (0,5—2 % у здоровых лиц). БТЛ периферической крови у больных с различными формами активного хронического гепатита и цирроза печени наблюдается под влиянием суммарного антигена (гомогената) печени, митохондриальной и микросомальной фракции гепатоцитов, алкогольного галлина, антигена вирусного гепатита В и др. Антигены слизистой оболочки желудка в ряде случаев, по некоторым данным до 70 %, вызывают БТЛ при атрофическом гастрите и язвенной болезни желудка. У больных целиакией пролиферация лимфоцитов, повышенный синтез ДНК наблюдаются в присутствии фракций глютена. При целиакии выявляется глютензависимая активация межэпителиальных лимфоцитов слизистой оболочки кишки. Лимфоциты больных целиакией отличаются от лимфоцитов здоровых лиц зависимым от дозы глютена накоплением их в эпителии, степенью бластной трансформации, скоростью митотической активности и прохождения через базальную мембрану. При целиакии активируется лишь небольшое число антигенспецифических лимфоцитов. Последующие изменения в стенке кишечника в виде нарушения микроциркуляции, повреждения энтероцитов, отложения фибриногена, активации тучных клеток и др. могут носить неспецифический характер и опосредоваться лимфокинами. Положительный феномен бластной трансформации с соответствующими тканевыми и некоторыми бактериальными антигенами наблюдается при болезни Крона, язвенном колите, панкреатите и др. При некоторых хронических болезнях кишечника может развиваться локальная активация лимфоцитов, по всей вероятности вторичная.

В ряде случаев при заболеваниях желудочно-кишечного тракта в условиях *in vitro* происходит спонтанная БТЛ периферической крови, а также слизистой оболочки кишки. В частности, уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов слизистой оболочки кишки при болезни Крона выше, чем лимфоцитов периферической крови. По-видимо-



му, спонтанная трансформация отражает активность лимфоцитов в условиях целостного организма, стимулируемую действием различных антигенов — вирусных, бактериальных, алиментарных, тканевых.

Таким образом, при хронических заболеваниях органов пищеварения реакция лимфоцитов на неспецифические стимуляторы blastogenesis, прежде всего ФГА, угнетена, в то время как специфические антигены, напротив, стимулируют БТЛ. Это обстоятельство позволяет предположить, что угнетение активности Т-лимфоцитов, вероятнее всего, носит вторичный характер, является результатом функциональной перегрузки клеток антигенными продуктами деструкции тканей, низкомолекулярными полипептидами, бактериальными токсинами, лимфо-, монокинами и др. Кроме того, не исключена возможность перераспределения Т-лимфоцитов из периферической крови непосредственно в пораженные органы и ткани — печень, тонкую кишку, желудок и др.; пролиферативная и митотическая активность их при этом увеличена. Вместе с тем в ряде случаев снижение функциональной активности Т-лимфоцитов может быть первичным результатом генетической обусловленности или инфекции. Положительный феномен БТЛ при действии тканевых, вирусных, бактериальных и других антигенов свидетельствует о наличии специфической сенсибилизации, активации Т-лимфоцитов, участии клеточно-опосредованных иммунных реакций в развитии поражений тканей желудочно-кишечного тракта.

### ЛИМФОКИНЫ

Кинетика иммунного ответа характеризуется серией взаимодействий и сменой взаимоотношений различных клеточных систем, регулирующих и осуществляющих эффекторную фазу иммунного ответа. Большая роль в механизмах межклеточного взаимодействия принадлежит клеточным медиаторам — лимфокинам, монокинам, фиброкинам и др. Медиаторы повышенной чувствительности замедленного (лимфокины, монокины) и немедленного типов (гистамин, серотонин, кинины, лейкотриены и др.) продуцируются разными клетками, отличаются по своим физико-химическим и биологическим свойствам. Лимфокины и ферменты относятся к пептидам, простагландины и лейкотриены — к липидам, гепарин — к мукополисахаридам, гистамин — к аминам и др. Кинины обладают сосудорасширяющим гистаминоподобным действием. Брадикинины спо-



способствуют увеличению объема кровотока в венах. Медиаторы гиперчувствительности немедленного типа продуцируются тучными клетками, базофилами, эозинофилами. При этом происходит дегрануляция клеток, выделение содержимого гранул в окружающую среду. После дегрануляции клетки сохраняют жизнеспособность и восстанавливают структуру и морфологию гранул. Гистамин оказывает большое влияние на процессы желудочной секреции, желчеотделения, принимает участие в патогенезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и др. Лейкотриены представляют собой группу метаболитов арахидоновой кислоты, выделяются лейкоцитами, оказывают сосудосуживающий эффект, влияют на проницаемость сосудистой стенки, регулируют синтез  $\gamma$ -интерферона, способствуют увеличению его продукции. Лейкотриены играют большую роль в развитии анафилактического шока и аллергических реакций немедленного типа.

Биологически активные соединения, медиаторы взаимосвязаны между собой, функционируют по принципу «обратной связи», дублирования, антагонизма и в совокупности составляют динамическую систему защиты организма.

Клеточные медиаторы (лимфокины и монокины) представляют собой биологически активные вещества, продукты жизнедеятельности стимулированных лимфоцитов и макрофагов, имеют молекулярную массу 10 000—80 000 и выше, являются в основном полипептидами. Для выработки лимфокинов необходимы не только сенсibilизированные антигенами Т-лимфоциты, но и их взаимодействие с макрофагами. При гиперчувствительности замедленного типа выделение медиаторов из клетки происходит за счет везикулярного транспорта. Глюкокортикоиды угнетают продукцию лимфокинов Т-лимфоцитами.

В настоящее время описано несколько десятков факторов, осуществляющих медиаторные эффекторные и регуляторные функции [Медуницын Н. В., 1983; Hamburger J. et al., 1980]. Митогенный фактор играет важную роль в процессе распознавания чужеродного антигена. С ним связаны неспецифическая клеточная пролиферация, сопровождающая иммунный ответ, а также усиление последнего. Миграция воспалительных клеток определяется хемотаксическими факторами, изменяющими хемотаксис макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов. Действие факторов, угнетающих миграцию макрофагов и лейкоцитов, способствует накоплению фа-



гоцитов в очаге иммунного воспаления, их активации. Цитотоксическое действие на клетки-мишени опосредуется лимфотоксинами. Последние угнетают рост разнообразных клеток, вызывают их деструкцию. В настоящее время выделено несколько классов и подклассов лимфотоксинов. Активность цитотоксических лимфоцитов-эффекторов и ЕКК в значительной степени зависит от интерлейкина-2, продуцируемого Т-хелперами. Интерфероны подавляют репликацию разнообразных вирусов, обладают некоторыми противоопухолевыми свойствами. Ингибитор синтеза ДНК, супрессор иммунного ответа, подавляет интенсивность последнего. Фактор переноса способствует превращению несенсибилизированных, интактных лимфоцитов в состояние, эквивалентное сенсибилизации.

Точкой приложения различных медиаторов служат лимфоциты, фагоциты, клетки-мишени. Биологический эффект лимфокинов может быть различным — как усиливающим, стимулирующим, так и ингибирующим. Ингибирующие лимфокины тормозят миграцию макрофагов и лейкоцитов, синтез ДНК, снижают темп деления клеток в культуре ткани, оказывают прямой цитотоксический эффект. Стимулирующие лимфокины ускоряют миграцию и пролиферацию клеток, усиливают положительный хемотаксис, увеличивают проницаемость клеточной мембраны и др.

В настоящее время трудно сказать определенно, вырабатывает отдельный Т-лимфоцит один какой-либо лимфокин или разные факторы с различным биологическим действием. Истинный спектр молекулярно-дискретных лимфокинов неизвестен. Выдвигаются различные предположения, обосновывающие разнообразие биологического действия лимфокинов.

Не вызывает сомнения важная роль лимфокинов в регуляции регенерации, репарации, гемопоэза, воспалительных процессов, неспецифической антимикробной защиты и специфического иммунного ответа. Совершенно очевидно, что круг биологических процессов, контролируемых лимфокинами, широк. Особенно велико значение медиаторов клеточного и гуморального иммунитета при воспалительных заболеваниях органов пищеварения [Гудкова Р. Б., 1983]. Взаимодействие различных групп медиаторов воспаления способствует повышению сосудистой проницаемости, расширению сосудов, усилению хемотаксиса и др. Указанные процессы могут дублироваться разными медиаторами.



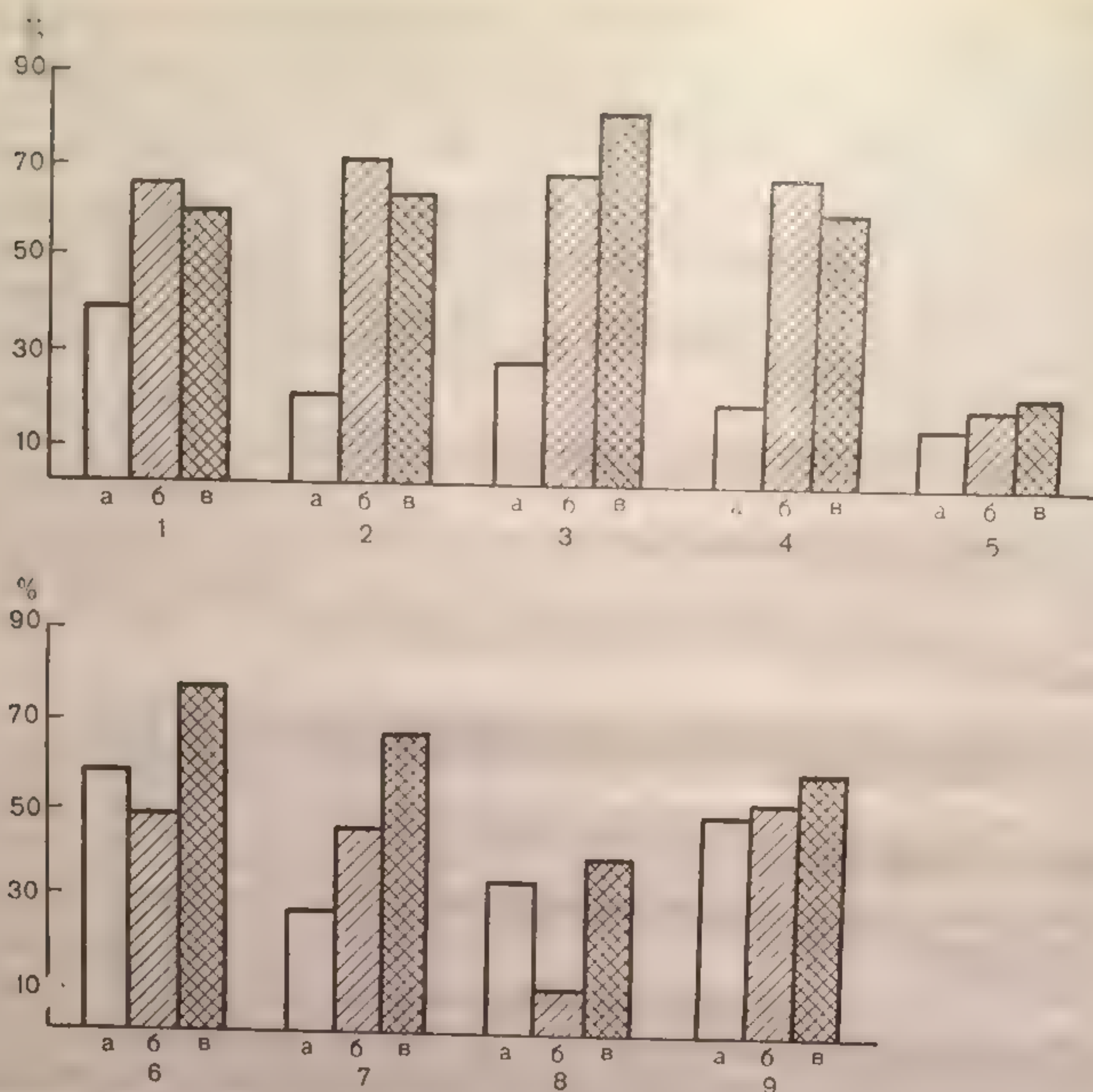


Рис. 2. Лимфокинпродуцирующая активность Т-лимфоцитов при хронических заболеваниях печени.

По оси абсцисс: лимфокины, ингибирующие миграцию лейкоцитов (а), макрофагов (б), адгезию моноцитов (в): 1 — хронический активный гепатит  $HB_sAg^+$ , 2 — хронический активный гепатит  $HB_sAg^-$ , 3 — аутоиммунный гепатит, 4 — хронический холестатический гепатит, 5 — персистирующий гепатит, 6 — активный цирроз печени  $HB_sAg^+$ , 7 — активный цирроз печени  $HB_sAg^-$ , 8 — алкогольный цирроз печени, 9 — первичный билиарный цирроз; по оси ординат — число больных.

В последние годы некоторые авторы рассматривают лимфокины как связующее звено между иммунными и эндокринными реакциями на стимулы окружающей среды, поскольку у лимфокинов много общих свойств с гормонами и принципиально сходный механизм действия на ткани и клетки.

Заслуживают внимания высказывания, согласно которым синтез лимфокинов, в частности цитотоксинов, осуществляется не только лимфоцитами, но и другими типами клеток, т. е. представляет собой общебиологический



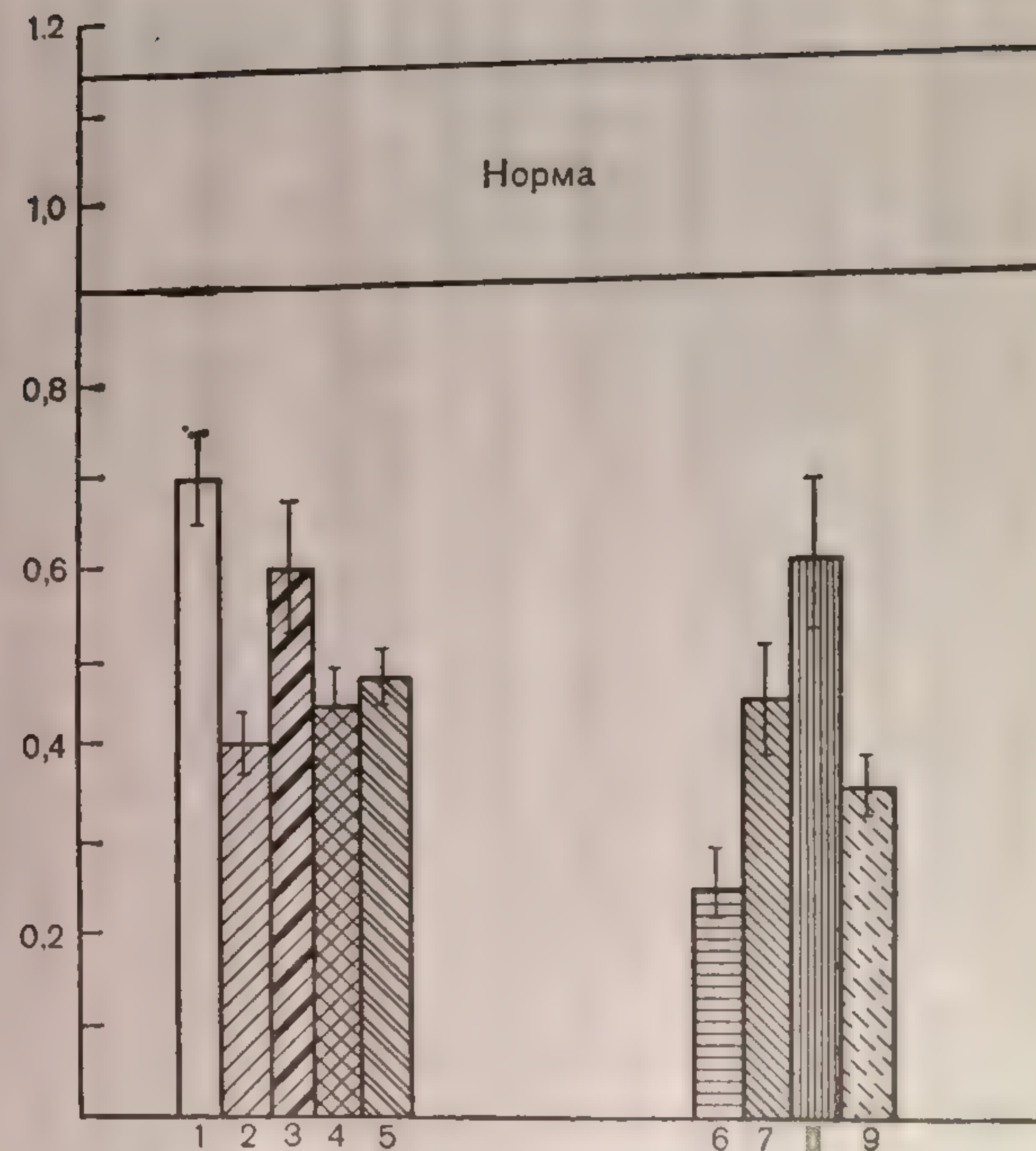
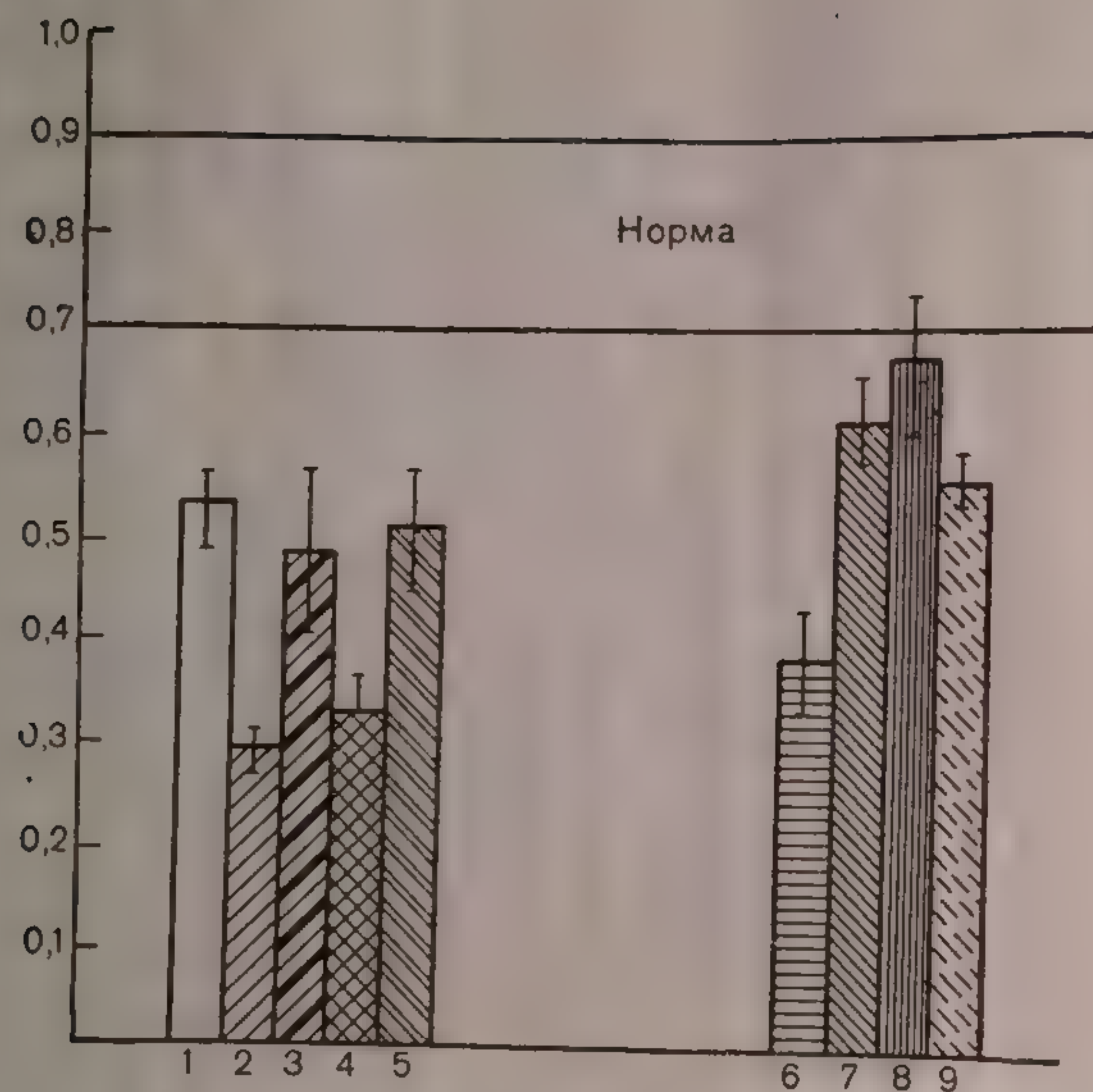


Рис. 3. Выработка лимфокинов на антиген вируса гепатита В при хронических заболеваниях печени.

По оси абсцисс: 1 — персистирующий гепатит, 2 — хронический активный гепатит  $\text{HB}_s\text{Ag}^+$ , 3 — хронический активный гепатит  $\text{HB}_s\text{Ag}^-$  — аутоиммунный гепатит, 5 — хронический холестатический гепатит, 6 — активный цирроз печени  $\text{HB}_s\text{Ag}^+$ , 7 — активный цирроз печени  $\text{HB}_s\text{Ag}^-$ , 8 — алкогольный цирроз печени, 9 — первичный билиарный цирроз; по оси ординат: слева — индекс прилипания, справа — индекс миграции.



феномен, важный для защиты организма и поддержания гомеостаза.

Для идентификации лимфокинов, исследования их физико-химических и биологических свойств (в основном опосредованного) используются различные методы — моноклональных антител, торможения миграции лейкоцитов, БТЛ, цитотоксический эффект в культуре ткани и др.

Хронические заболевания органов пищеварения сопровождаются выраженными в различной степени изменениями лимфокинпродуцирующей активности лимфоцитов (рис. 2, 3). Большой фактический материал получен о факторе, тормозящем миграцию лейкоцитов, увеличенная продукция которого имеет место при активном хроническом гепатите, циррозе печени, панкреатите, язвенной болезни желудка, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и др. Повышена также активность митотического, хемотаксического факторов, лимфотоксинов. Последние способствуют некротическому повреждению тканей, в том числе гепатоцитов при хроническом гепатите, эпителия кишки при язвенном колите и др. Продукция интерлейкина-2 и ответ на него Т-лимфоцитов, преимущественно  $T_4^+$ , снижен при хронических заболеваниях печени. Высказывается предположение об участии лимфокинов в развитии внутрипеченочного холестаза, индуцированного лекарственными препаратами. Следовательно, лимфокины имеют непосредственное отношение к ряду клинических проявлений болезней органов пищеварения.

В последние годы лимфокины используют не только для определения функциональной активности лимфоцитов, но и с лечебной целью. В литературе имеются сообщения о применении интерферона, интерлейкина-2 при недостаточности Т-лимфоцитов для стимуляции цитотоксических Т-эффекторов при некоторых формах новообразований, иммунодефицитных состояний.

#### РЕАКЦИЯ ТОРМОЖЕНИЯ МИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Одним из способов оценки функциональной способности сенсibilизированных лимфоцитов и продуцируемых ими лимфокинов является реакция торможения миграции макрофагов и лейкоцитов. Определение фактора, ингибирующего миграцию макрофагов и лейкоцитов, широко применяется при хронических заболеваниях органов пищеварения для выявления повышенной чувствительности замедленного типа к антигенам различной специфичности.



С помощью данного теста можно выявить наличие специфической сенсibilизации, определить ее интенсивность. Фактор, угнетающий миграцию клеток, относится к гликопротеидам с молекулярной массой 12 000—80 000. При стимуляции сенсibilизированных лимфоцитов его продукция резко возрастает.

При постановке реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) клетки, выделенные из гепаринизированной венозной крови, помещают в капилляр, из которого в процессе инкубации происходит миграция макрофагов или лейкоцитов в питательную среду. В присутствии антигена, к которому сенсibilизированы лимфоциты, последние вырабатывают фактор, тормозящий миграцию лейкоцитов. Ингибицию миграции выражают в процентах или индексе, для чего вычисляют площадь миграции в присутствии антигена и без него (контроль). В настоящее время применяют различные модификации РТМЛ — в микрокапиллярах, в агарозе, причем последняя весьма чувствительна.

Хронические заболевания органов пищеварения сопровождаются торможением миграции лейкоцитов при действии антигенов различной специфичности — вирусных, бактериальных, тканевых. Угнетение миграции лейкоцитов периферической крови наблюдается при активных хронических заболеваниях печени (табл. 1). Ингибирующий эффект оказывают суммарный антиген печени, различные структурные компоненты, биохимические фракции печени и желчных протоков — мембраны, митохондрии, ядра, белковые фракции желчи и печени, липопротенды, микросомы и др. Выраженное торможение миграции лейкоцитов периферической крови при разных формах хронического активного гепатита и цирроза печени вызывает антиген вирусного гепатита В (рис. 4, 5). По нашим данным, ингибирующий эффект НВ<sub>s</sub>-антигена наблюдался у 44—73 % больных активным хроническим гепатитом и циррозом печени, индекс миграции 0,65—0,35. Угнетающее действие НВ<sub>s</sub>-антигена отмечалось у 73 % больных с персистенцией НВ<sub>s</sub>-антигена и у 48 % без таковой. Многие авторы отмечали торможение миграции лейкоцитов при действии НВ<sub>s</sub>-антигена. Однако четкой корреляции между ингибирующим эффектом антигена и активностью заболевания выявить в большинстве случаев не удастся. Наряду с этим некоторые исследователи подчеркивают более тяжелое течение заболевания у больных с положительной реакцией на НВ<sub>s</sub>-антиген.



Таблица 1. Реакция торможения миграции лейкоцитов при хронических болезнях печени

Болезни печени	Угнетение спонтанной миграции, %	Площадь миграции (10—14 кв. мм)	Торможение миграции при действии антигенов, %		Индекс миграции (норма 0,7 и выше)
			HB <sub>s</sub>	общий антиген печени	
Хронический персистирующий гепатит	62	7,5 (6,0—9,0)	25	26	0,5
Хронический активный гепатит HB <sub>s</sub> Ag <sup>+</sup>	71	6,8 (5,6—8,0)	45	42	0,5
Хронический активный гепатит HB <sub>s</sub> Ag <sup>-</sup>	65	7,2 (5,0—9,4)	42	18	0,5
Хронический холестатический гепатит	75	7,1 (6,0—9,0)	25	25	0,5
Аутоиммунный гепатит	80	6,5 (4,0—9,0)	13	33	0,4
Цирроз печени активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>+</sup>	65	7,5 (6,0—9,0)	50	57	0,6
Цирроз печени активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>-</sup>	69	7,5 (6,0—9,0)	57	28	0,5
Первичный билиарный цирроз	75	6,5 (5,0—8,0)	25	50	0,4
Алкогольный цирроз печени	50	8,1 (6,0—9,0)	20	37	0,6

Значительным ингибирующим эффектом при хронических заболеваниях печени обладает специфический белок печени, липопротейд мембран гепатоцитов. В хронизации патологического процесса определяющая роль, по мнению многих исследователей, принадлежит иммунным реакциям, опосредованным Т-лимфоцитами и направленным против специфического липопротейда печени. Для первичного билиарного цирроза, склерозирующего холангита характерно торможение миграции лейкоцитов при действии антигенов митохондрий, мембран гепатоцитов, формирующих желчные каналцы, эпителия желчных протоков, белковых фракций желчи. Сенсибилизация к перечисленным антигенам может быть обусловлена действием вирусов, бактерий, имеющих с ними общие антигенные детерминанты. Ингибирующий эффект на миграцию лейкоцитов оказывает гиалин при алкогольных поражениях печени [McFarlane J. et al., 1979].



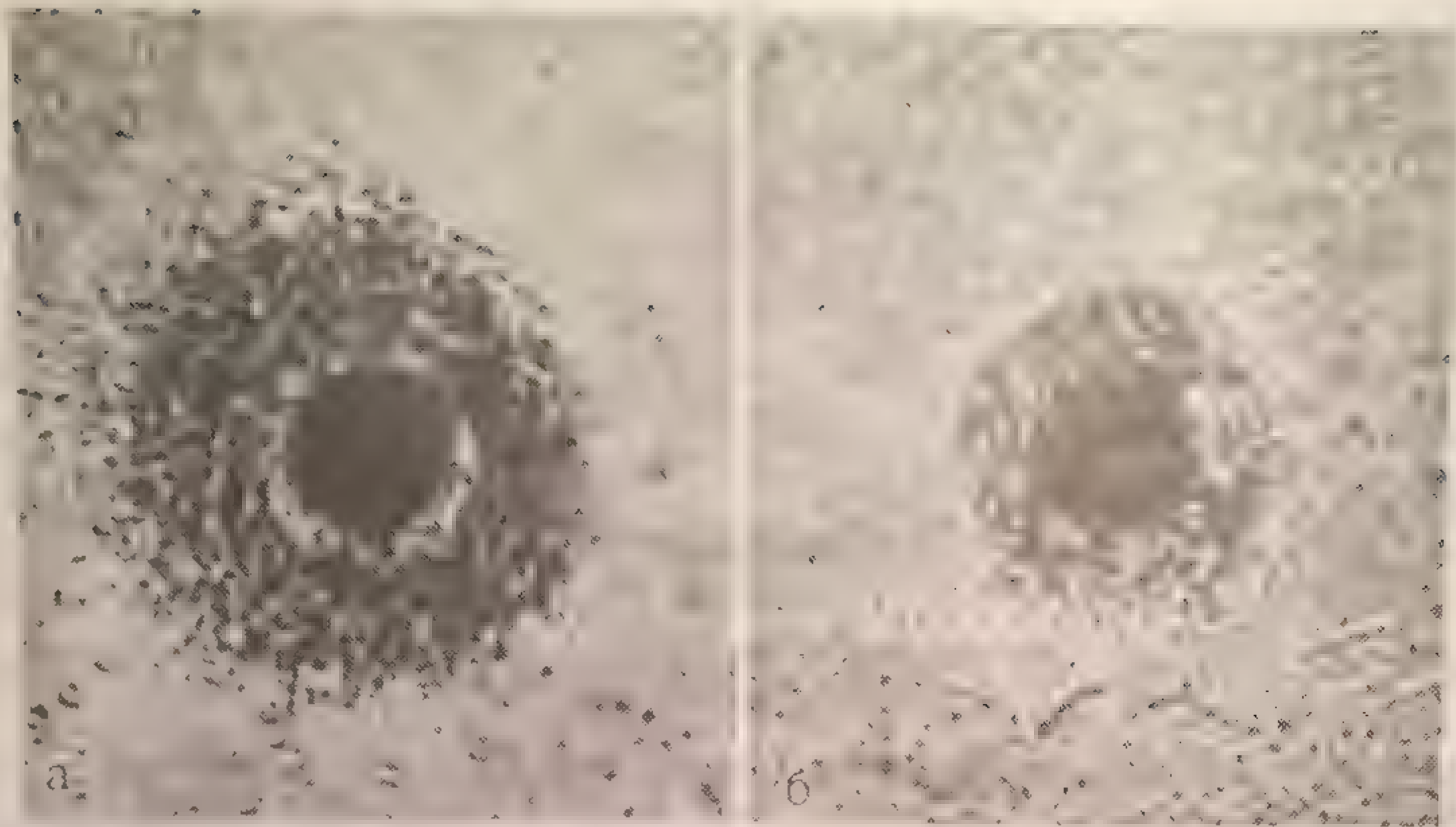


Рис. 4. Миграция лейкоцитов под агаром в контроле (а) и ее торможение (б) под влиянием НВ<sub>s</sub>-антигена у больного хроническим активным гепатитом.



Рис. 5. Миграция лейкоцитов периферической крови в пятиканальных капиллярах у больного хроническим активным гепатитом в контроле (а) и ее торможение под влиянием НВ<sub>s</sub>-антигена (б).



Положительный феномен РТМЛ при действии антигенов ткани поджелудочной железы, инсулина, трипсина наблюдается при хроническом панкреатите. У 80 % больных атрофическим гастритом и у 50 % больных язвенной болезнью желудка, 12-перстной кишки ингибирующее действие оказывали антиген, экстрагированный из слизистой оболочки желудка, микросомная фракция, а также дигестивные гормоны — гастрин, секретин, панкреозимин и др. Антигены слизистой оболочки тонкой и толстой кишки тормозят миграцию лейкоцитов периферической крови при болезни Крона. Среди больных язвенным колитом положительная РТМЛ с антигенами белковых фракций из ткани толстой кишки отмечалась у 93 %, тонкой — у 86 % и с антигеном кишечной палочки — у 71 %. При болезни Крона ингибирующий эффект перечисленных антигенов выражен слабее и в меньшем проценте случаев (39, 50 и 26 соответственно). Интересно, что положительная РТМЛ с указанными антигенами наблюдалась и при циррозе печени. Видимо, нарушение механизмов элиминации антигенов поврежденной печенью приводит к сенсibilизации лимфоидной ткани. При целиакии положительная РТМЛ наблюдается при действии пищевых антигенов (бычьего сывороточного альбумина, белков коровьего молока, яичного белка, глютена,  $\alpha$ -глиадина). При этом интенсивность иммунных реакций коррелирует со степенью повреждения слизистой оболочки тонкой кишки по данным энтеробиопсии [Scott H. et. al., 1984].

Действие специфических тканевых антигенов вызывает торможение миграции не только клеток периферической крови, но и культуры ткани тонкой кишки.

Анализ результатов ингибирующего влияния различных тканевых антигенов (суммарных тканевых гомогенатов, мембранных, цитоплазматических — митохондриальных, микросомальных, ядерных) весьма труден, так как полученные результаты довольно противоречивы. Это вполне естественно в связи с тем, что исследователи использовали приготовленные разным способом, различные в биохимическом и структурном отношении антигены, так же как и лейкоциты больных с различной активностью процесса, продолжительностью заболевания, формой поражения органов пищеварения, иммунокорригирующей терапией.

При помощи РТМЛ в пятиканальных капиллярах и под агарозу мы установили, что хронические заболевания органов пищеварения сопровождаются угнетением спонтанной миграции лейкоцитов периферической крови у 52—



75 % больных. Степень угнетения спонтанной миграции лейкоцитов зависит от характера заболевания, формы поражения и активности патологического процесса. Максимальное снижение миграционной активности лейкоцитов наблюдается при первичном билиарном циррозе, аутоиммунном (люпоидном) гепатите, язвенном колите. Определение спонтанной миграционной активности лейкоцитов в отсутствие антигенов позволяет судить о состоянии естественной резистентности организма, его защитных силах, функциональной способности фагоцитирующих клеток и может служить одним из показаний к применению иммуномодулирующей терапии. Положительный феномен торможения миграции лейкоцитов при действии тканевых антигенов свидетельствует о наличии специфической сенсибилизации, что имеет определенное диагностическое значение.

**Кожные реакции.** Исследование реакций клеточного иммунитета осуществляется в условиях *in vitro* и *in vivo*. Одним из методов оценки способности организма к развитию повышенной чувствительности замедленного типа является кожная реакция с такими веществами, как динитрохлорбензол (ДНХБ), стрептокиназа и др. Положительные кожные реакции в виде эритемы, гиперемии, папулы, наблюдаемые у здоровых лиц через 24 ч после введения перечисленных веществ, свидетельствуют о достаточной функциональной способности. Слабо выраженные и отрицательные кожные пробы могут указывать на угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов. При хронических болезнях органов пищеварения в ряде случаев наблюдается угнетение кожной реактивности к ДНХБ, бактериальным и грибковым аллергенам — при болезни Крона, язвенном колите. Снижение кожной чувствительности к неспецифическим агентам отмечено при хроническом гепатите, циррозе печени, внепеченочной закупорке. Корреляция между реакцией на ДНХБ, степенью тканевого поражения, тяжестью заболевания и содержанием циркулирующих Т-лимфоцитов в основном не определяется.

Кожные тесты применяют для выявления повышенной чувствительности замедленного и немедленного типа к антигенам различной специфичности. Развивающиеся в ответ на введение бактериальных, химических и тканевых аллергенов кожные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами, характеризуются поздним возникновением — через несколько часов, с максимумом развития к 24—48 часам, образованием характерной папулы на коже, мононуклеар-



ной инфильтрацией, преобладанием пролиферативных процессов над экссудативными. Кожные пробы с бактериальными, грибковыми и другими аллергенами являются одним из методов аллергической диагностики и служат для выявления инфекционной аллергии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в частности при болезни Крона, язвенном колите. У больных целиакией описаны положительные внутрикожные тесты типа феномена Артюса с фракциями глютена, достигающие максимума через 8 ч после введения.

Отрицательные кожные реакции замедленного типа у больных могут быть проявлением общего неспецифического угнетения иммунной реактивности либо результатом неспособности продуцировать в достаточном количестве кожно-реактивный, митогенный и хемотаксический факторы, мобилизовать и активировать с их помощью интактные лимфоциты.

**Иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами.** Преимущественное развитие иммунных реакций по гуморальному или клеточному типу в значительной степени определяется характером антигена, его дозой, химической структурой, физическими и биологическими свойствами. В развитии клеточно-опосредованных или гуморальных форм иммунного ответа имеют значение такие факторы, как присутствие антигена в связанной с клетками форме, распознавание с включением антигенов класса ГКГ, участие регуляторных Т-лимфоцитов и др. Иммунные реакции замедленного типа индуцируются преимущественно вирусными, бактериальными, паразитарными и тканевыми антигенами. Индукторами указанных реакций являются также трансплантационные антигены, ответственные за несовместимость тканей при их пересадке, некоторые лекарственные препараты, растительные и низкомолекулярные химические вещества и др.

Важнейшей особенностью этого типа гиперчувствительности является замедленное течение. Они развиваются в сенсibilизированном организме в течение нескольких часов и даже дней после контакта с антигеном. За это время происходит специфическое взаимодействие сенсibilизированных Т-лимфоцитов с аллергеном. Местные проявления при повышенной чувствительности замедленного типа отличаются от таковых при аллергии немедленного типа не только замедленным временем развития, но и гистологической картиной. При повышенной чувствительности немедленного типа формируется очаг серозно-экссудативно-



го воспаления, клеточную основу которого составляют полиморфно-ядерные лейкоциты, в то время как при реакциях замедленного типа преобладает инфильтрация лимфоцитами, моноцитами [Серов В. В., Шехтер А. Б., 1981].

Аллергические реакции замедленного типа, опосредуемые Т-лимфоцитами, по сравнению с антителогенезом характеризуются более ранним филогенетическим развитием, имеют свои особые механизмы. Повышенная чувствительность замедленного типа не связана с циркулирующими антителами и поэтому не может быть перенесена сывороткой сенсibilизированного организма интактно. Специфическая десенсибилизация при повышенной чувствительности замедленного типа, как правило, не эффективна [Медуницын Н. В., 1983].

**Контроль и регуляция иммунного ответа.** В соответствии с теорией взаимодействующей сети иммунный ответ представляет собой биологический феномен, обусловленный направленной дифференцировкой лимфоидных клеток под влиянием антигенов. Возникновение, развитие и завершение иммунного ответа, его кинетика являются результатом взаимодействия многих клеточных систем и биологически активных веществ [Nossal G., 1984]. В процессе иммунного ответа происходят сложные взаимодействия, которые контролируются генными продуктами ГКГ. При этом имеют значение Т-лимфоциты с иммунорегуляторными свойствами, ограниченные по ГКГ, сцепленные с ГКГ Ig-гены и др. В регуляцию вовлекаются разные антигены, экспрессированные на иммунокомпетентных клетках, в том числе Ia-антигены, кодируемые генами I класса ГКГ [Egb P., 1984]. Иммунный ответ контролируется генами вариабельных областей иммуноглобулинов и ГКГ. Регуляция иммунного ответа подразумевает как его усиление, так и ослабление. В регуляции иммунных реакций имеют значение Т-хелперы, Т-супрессоры, продуцируемые Т-клетками медиаторы, идиотип-антиидиотипическое взаимодействие клеток с иммуноглобулинами или их фрагментами. Образование антиидиотипа имеет важное значение в регуляции продукции антител, в том числе и аутоантител. Существует и нейроэндокринный контроль иммунного ответа.

Взаимосвязь между генами, молекулами и клетками обеспечивает гомеостатическое равновесие в иммунной системе. В регуляции иммунного ответа Т-лимфоциты играют важную роль благодаря своей способности распознавать антиген и взаимодействовать с разнообразными клетками — эффекторами. Под влиянием генетически чужерод-



ных антигенов Т-лимфоциты трансформируются в бластные клетки, генерирующие поколения стимулированных антигенчувствительных эффекторных клеток, осуществляющих киллерную функцию, принимающих участие в развитии гиперчувствительности замедленного типа, некоторых форм аутоиммунитета.

Признание ключевой роли Т-супрессоров в гомеостазе иммунной системы и толерантности к чужеродным и аутологичным антигенам предполагает, что нарушение супрессорной активности может способствовать развитию патологических процессов — инфекционных, аутоиммунных, опухолевых и др. в органах пищеварения. При острых и хронических инфекциях, вызванных разнообразными микроорганизмами, происходит усиление активности неспецифических Т-супрессоров, способствующее снижению иммунной реактивности. Кроме того, при бактериальных инфекциях могут выделяться токсические продукты микробного происхождения, способные поражать лимфондную ткань, угнетать иммунные процессы. При отсутствии со стороны супрессоров контроля взаимоотношений «хозяин—патогенный агент» иммунный ответ на инфекционное раздражение может принять характер чрезвычайно интенсивной неконтролируемой воспалительной реакции с повреждением собственных тканей. Нарушение функциональной активности иммунной системы влечет за собой опасность возникновения многих заболеваний. К иммунопатологическим реакциям, механизм которых опосредуется Т-лимфоцитами и их медиаторами, относятся аутоаллергические реакции замедленного типа, лимфопролиферативные, опухолевые процессы и др. Механизмы иммунных реакций, реализуемых Т-лимфоцитами, играют важную роль в развитии повышенной чувствительности замедленного типа к бактериальным, вирусным, грибковым, паразитарным и другим антигенам при соответствующих инфекциях.

Изменение функции Т-лимфоцитов лежит в основе многих патофизиологических механизмов нарушений иммунной системы. При этом имеет значение как повышение, так и снижение функциональной активности Т-лимфоцитов.

#### **РОЛЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

При хронических заболеваниях органов пищеварения отмечаются изменения общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, уменьшение содержания Т-лимфоцитов в перифе-



ческой крови, изменение соотношения между числом В- и Т-лимфоцитов, а также субпопуляциями Т-лимфоцитов, опосредующих хелперную и супрессорную функции [Carella G. et al., 1982; Ulrich F. et al., 1984]. Нарушается физиологическое соотношение между субпопуляциями лимфоцитов не только в периферической крови, но и непосредственно в ткани пораженных органов: печени, тонкой кишке, желудке и др. Видимо, одной из возможных причин данного явления может служить перераспределение лимфоцитов между периферической кровью и соответствующими органами. Изменение содержания лимфоцитов сопровождается нарушением их функциональной активности, в частности способности распознавать чужеродные антигены, продуцировать лимфокины, регулировать синтез иммуноглобулинов и интенсивность иммунных реакций. Повышаются чувствительность Т-лимфоцитов к действию специфических антигенов (ткани печени, тонкой кишки, желудка и др., а также вирусных, бактериальных), цитотоксическая активность.

Изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток при заболеваниях органов пищеварения могут быть обусловлены генетическими факторами, а также инфекцией, прежде всего вирусной. Они могут быть первичными по отношению к повреждению органов пищеварения либо развиваться вторично в результате функциональной перегрузки и деструкции клеток, вызванных действием патогенных агентов инфекционно-токсической природы. В соответствии с современными представлениями иммунные реакции, опосредованные Т-лимфоцитами, играют существенную роль в развитии деструкции гепатоцитов, энтероцитов, эпителиальных и других клеток. Характерных особенностей нарушения функциональных свойств иммунокомпетентных клеток при разных формах заболеваний органов пищеварения не выявлено. В связи с этим определение функциональной активности иммунокомпетентных клеток при разных хронических заболеваниях органов пищеварения различной этиологии непосредственного диагностического значения не имеет. Вместе с тем степень выраженности нарушений клеточных реакций позволяет судить об активности процесса, его динамике, прогнозе, служит показанием к применению иммунокорригирующей терапии, критерием ее эффективности при хронических заболеваниях органов пищеварения.



## ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ В-ЛИМФОЦИТАМИ

**В-лимфоциты.** В-лимфоциты опосредуют реакции гиперчувствительности немедленного типа. Их главными эффекторами являются иммуноглобулины. Иммуноглобулины относятся к специализированной группе полифункциональных в биологическом отношении белков — гликопротеинов, основным свойством которых является специфическое взаимодействие с антигеном.

Родоначальницей В-лимфоцитов является гемопоэтическая стволовая клетка. Процессы созревания В-лимфоцитов начинаются в эмбриональной печени, продолжаются в костном мозге, после чего В-лимфоциты мигрируют в кровь и периферические лимфоидные органы, локализуясь в основном в наружных слоях коры лимфатических узлов и маргинальной зоне белой пульпы селезенки. В-лимфоциты содержатся также в тканях печени, желудочно-кишечного тракта, особенно в пейеровых бляшках и др. Продолжительность существования В-лимфоцитов невелика: от нескольких дней до нескольких недель, способность к рециркуляции выражена слабо.

Основной маркер В-лимфоцитов — мембранный иммуноглобулин — представляет собой рецептор для антигена. Иммуноглобулины встроены в мембраны В-лимфоцитов своей «хвостовой» частью, содержащей константные зоны тяжелых цепей, благодаря чему связывающие участки ориентированы наружу и доступны для взаимодействия с антигеном. В-лимфоциты периферической крови, содержащие на своей поверхности иммуноглобулиновые рецепторы экспрессируют Ia-антиген — гликопротеид, продукт иммунорегуляторных генов.

В-лимфоциты более однородны, чем Т-лимфоциты, но они представляют собой совокупность групп и клонов клеток, отличающихся специфичностью поверхностных рецепторов.

Для того чтобы произошла активация В-лимфоцитов и их последующая трансформация в плазматические клетки, продуцирующие антитела, требуется два сигнала: специфический, исходящий от антигена, и неспецифический. Последний осуществляется медиаторами, синтезируемыми макрофагами и Т-клетками индукторно-хелперного ряда. Сп-



специфический сигнал определяет дифференцировку клеток, а неспецифический — их деление, пролиферацию.

Преимущественное развитие клеточных или гуморальных иммунных реакций при действии антигена в значительной степени определяется его физико-химическими и биологическими свойствами, структурой, дозой, присутствием адъювантов, стимуляторов и т. д. Ряд антигенов может вызывать активацию В-лимфоцитов и образование антител без участия Т-лимфоцитов — это так называемые тимус-независимые антигены. К последним относятся вещества с высокой молекулярной массой, повторяющимися структурами, например бактериальные липополисахариды.

В результате воздействия антигенных и дополнительных сигналов на лимфоциты происходит их активация, приводящая к дифференцировке В-клеток и трансформации их в плазматические клетки, функционально и морфологически отличающиеся от своих предшественников. Для секретирующей плазматической клетки характерна развитая базофильная цитоплазма с разветвленным высокоорганизованным эндоплазматическим ретикулумом с большим количеством фиксированных полирибосом. Эта особенность клетки связана с ее главной функцией — активным синтезом белка. Иммуноглобулины составляют лишь 20—40 % секретируемого плазматическими клетками белка, определяются внутри клетки и на ее поверхности. В окружающую среду они попадают через пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи). При стимуляции антигеном каждая секретирующая клетка вырабатывает за секунду до 2000 молекул антител. В этот период плазматическая клетка теряет мембранные иммуноглобулины и не способна связывать антиген. По мере дальнейшего созревания плазматическая клетка уменьшается, перестает синтезировать иммуноглобулины и погибает. Так, средняя продолжительность жизни зрелых плазматических клеток слизистой оболочки кишечника, синтезирующих IgA, составляет около 5 дней.

Синтез иммуноглобулинов осуществляется клетками плазмочитарного ряда лимфатических узлов, костного мозга, селезенки, аппендикса и др. Эмбриональная печень, содержащая иммунокомпетентные клетки, также принимает участие в синтезе иммуноглобулинов. Участие печени взрослого организма в процессах антителообразования весьма незначительно. Однако при некоторых заболеваниях печени обнаружены изменения, свидетельствующие о возможности локального синтеза иммуноглобулинов. К та-



ким изменениям можно отнести повышение активности мезенхимальных клеток печени, увеличенное содержание В-лимфоцитов непосредственно в ткани печени.

В результате контакта с антигеном В-лимфоциты трансформируются в секретирующие иммуноглобулины плазматические клетки либо подвергаются дальнейшей дифференцировке, пролиферации и превращаются в долгоживущие клетки памяти.

### ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

В молекулярной иммунологии весьма существенные успехи достигнуты в изучении структуры, синтеза, физико-химических и биологических свойств иммуноглобулинов.

Основные структурные элементы молекулы иммуноглобулина — тяжелые (с высокой молекулярной массой) и легкие (с низкой молекулярной массой) полипептидные цепи, формирующие 4-цепочечную симметричную фигуру У-образной формы. Мономерные единицы иммуноглобулинов состоят из 2 пар тяжелых и легких цепей, связанных между собой дисульфидными и нековалентными связями. Тяжелые цепи определяют класс и подкласс иммуноглобулинов. Они представлены в 5 вариантах  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  соответственно классам иммуноглобулинов — А, G, M, D, E. Легкие цепи  $\kappa$  и  $\lambda$  определяют тип иммуноглобулинов, могут произвольно сочетаться с тяжелой цепью любого класса. Молекула иммуноглобулина включает в себя две идентичные легкие цепи одного какого-либо типа.

Иммуноглобулины G, D, E — момеры. IgM представляет собой пентамерную молекулу, состоящую из 5 субъединиц мономеров, IgA в физиологических условиях циркулирует в виде мономера и димера. Кроме тяжелых цепей, в молекулах IgA и IgM присутствует полипептидная цепь — J, играющая важную соединяющую роль в сборке полимеров. Наибольшее число углеводов содержится в IgM, наименьшее — в IgG. При патологических состояниях структурная организация иммуноглобулинов может нарушаться. Вариабельные участки обеих цепей, характеризующиеся большой изменчивостью аминокислотного состава, ответственны за формирование антигенсвязывающих центров. Активные центры молекул иммуноглобулинов выполняют функцию связывания антигенных детерминант, к которым у них имеется пространственное соответствие, и определяют специфичность антител. Мономерная молекула иммуноглобулина имеет два антигенсвязывающих участ-



ка, образованных каждой из двух пар легких и тяжелых цепей, одинаковых по специфичности. Число идентичных антигенсвязывающих центров в молекуле определяет валентность антител. Степень прочности связи активного центра антител с антигенной детерминантой характеризует аффинность, а поливалентного антитела с антигеном — авидность.

Молекула иммуноглобулина, в частности IgG, состоит из двух антигенсвязывающих Fab-фрагментов и одного Fc-фрагмента. Концевая вариабельная часть Fab-фрагмента, реагирующего с антигеном, определяет специфичность молекулы антитела. Fc-фрагмент обуславливает присоединение комплемента к комплексу антиген—антитело, а также связывание с макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, несущими на своей поверхности соответствующий рецептор.

**Биологические свойства иммуноглобулинов.** Важнейшими функциональными свойствами иммуноглобулинов является их способность идентифицировать антиген, представлять его фагоцитам, активировать систему комплемента, фиксировать его отдельные компоненты, в том числе C3b, взаимодействовать с мембранами различных типов клеток [Nydegger U., 1983].

Формирование комплексов IgG и IgM с антигеном сопровождается активацией некоторых компонентов комплемента. Достаточно всего одной молекулы IgM или двух молекул IgG, чтобы активировать систему комплемента. Комплемент легко соединяется с IgG3 и IgG1, слабо с IgG2. Антитела, относящиеся к классу IgA, IgD, IgE, не активируют комплемент по классическому пути. Есть данные, что IgA, IgG2 и IgE могут стимулировать альтернативный путь активации комплемента.

Способность IgG связываться с макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, IgE с базофилами, тучными клетками, IgA с Т-лимфоцитами обусловлена присутствием на мембране клеток рецепторов для Fc-фрагментов иммуноглобулинов [Ramadori G. et al., 1983].

Иммуноглобулины могут проходить через эпителиальные мембраны. Эта способность обуславливает их присутствие в тканевой жидкости, во внесосудистом пространстве на слизистой оболочке поверхности желудочно-кишечного тракта. При болезнях органов пищеварения увеличивается содержание внеклеточных иммуноглобулинов.

Суть специфичности иммунных феноменов сводится к взаимодействию антигена и антител, основанному на прост-



рапственном соответствии, комплементарности между ними. Именно это соответствие позволяет антителам взаимодействовать с генетически чужеродными субстанциями, попадающими в организм, — инфекционными и непатогенными микроорганизмами, а также с измененными компонентами собственных тканей и клеток [Silverstein A., 1983]. Комплементарность между антигенсвязывающими центрами и антигенными детерминантами обеспечивает основу для биохимических реакций между антителом и антигеном, включающих гидрофобные связи, электростатические взаимодействия, ван-дер-ваальсовы силы и др.

Основное биологическое свойство иммуноглобулинов — связывание антигена и выделение его из организма. Антигены индуцируют синтез иммуноглобулинов, обладающих активностью специфических антител. Антитела представляют собой иммуноглобулины различных классов, локализующиеся в  $\gamma$ -, реже  $\beta$ -фракциях глобулинов, способные распознавать антиген и специфически с ним взаимодействовать. В организме каждого индивидуума может образовываться до  $10^4$ — $10^6$  антител различной специфичности.

Развитие современных представлений о клеточных основах разнообразия антител в значительной степени связано с работами Эрлиха, Ландштейнера, Бернета, Ерне и др. В настоящее время наиболее широкое распространение получила клонально-селекционная гипотеза, согласно которой определенный клон клеток способен продуцировать только один тип антител. Взаимодействие антигена с клеткой, синтезирующей комплементарные к нему антитела, сопровождается клеточной пролиферацией. В результате размножения клона клеток селективно увеличивается продукция соответствующих антител [Silverstein A., 1983].

Организм располагает практически неограниченной возможностью продуцировать антитела самой различной специфичности. В настоящее время общепризнанным считается положение о генетической запрограммированности многообразия антител за счет набора большого количества переменных генов тяжелых и легких цепей и комбинации их продуктов [Davies D. et al., 1983].

Динамика гуморального иммунного ответа проявляется в первую очередь в смене синтеза антител различных классов. В начальной фазе иммунного ответа синтезируется преимущественно IgM с относительно слабым сродством к антигену. Синтез IgM сменяется синтезом IgG и



затем IgA. Переключение синтеза иммуноглобулинов соответствующих классов контролируется сигналами, исходящими от Т-супрессоров. Образование IgM-антител тормозится антителами класса IgG. После переключения синтеза на IgG антитела класса IgM быстро исчезают. При действии тимуснезависимых антигенов подобное переключение, как правило, не происходит и ответ на них представлен главным образом антителами IgM, циркулирующими длительное время. В процессе иммунного ответа происходит повышение сродства к антигену, аффинности образующихся антител, особенно класса IgG. Интенсивность иммунного ответа регулируется различными механизмами. Наиболее важные из них — иммуносупрессия и идиотип-антиидиотипическое взаимодействие. Согласно гипотезе Ерне, регуляция иммунных реакций включает одновременную продукцию в организме антител, антиидиотипических антител, составляющих в совокупности функциональную регуляторную сеть. Наличие Т-лимфоцитов-хелперов с антиидиотипическими рецепторами подтверждает существование функциональной системы идиотипической регуляции, обеспечивающей динамичность иммунного ответа и сохранение генетической индивидуальности организма.

Конечная цель иммунного ответа — устранение из организма чужеродного агента — антигена. Реакция связывания антигена антителом является универсальным механизмом элиминации антигена из внутренней среды организма. Иммунные комплексы поглощаются макрофагами печени, селезенки, нейтрофилами, метаболизируются и в физиологических условиях элиминируются из организма.

Каждый из 5 классов иммуноглобулинов обладает специфическими антигенными детерминантами, позволяющими их идентифицировать. Они отличаются молекулярной массой, расположением дисульфидных связей, электрофоретической подвижностью, наличием j-цепи, секреторного компонента и другими структурными, физико-химическими и биологическими свойствами. Классы иммуноглобулинов неоднородны. В настоящее время описано 4 субкласса IgG, два IgA и IgM, отличающихся составом и последовательностью аминокислот тяжелой цепи, электрофоретической подвижностью и др. В соответствии с антигенными различиями выделяют изотипы, аллотипы и идиотипы. Аллотипы — внутривидовые антигенные детерминанты иммуноглобулинов. Идиотипы — антигенные маркеры центров связывания антител. Эти маркеры обнаруживаются на тяжелых и



легких цепях иммуноглобулинов и отражают генетически обусловленные различия аминокислот в полипептидной цепи иммуноглобулинов. Отмечено, что при болезни Крона аллотипические маркеры тяжелых цепей иммуноглобулинов встречаются чаще, чем у здоровых лиц.

Содержание иммуноглобулинов при болезнях органов пищеварения. Иммуноглобулины составляют 15—20 % от общего количества белка плазмы. Содержание иммуноглобулинов в периферической крови определяется интенсивностью их синтеза и катаболизма. У разных классов иммуноглобулинов темп катаболизма неодинаков. Так, IgG1, IgG2, IgG4 имеют период полураспада 22 дня, IgG3—8, IgA—6, IgM—5, IgD и IgE соответственно 3 и 2 дня. Таким образом, IgG характеризуется наиболее низким темпом катаболизма. Факторы, увеличивающие катаболизм, в первую очередь оказывают влияние на IgG с продолжительным периодом полураспада. В связи с тем что период полураспада IgA и IgM не превышает 6 дней, увеличение катаболизма существенно не сказывается на их содержании. Следовательно, повышение содержания иммуноглобулинов может быть обусловлено как возросшим их синтезом, так и сниженным катаболизмом. Снижение содержания иммуноглобулинов, напротив, связано с уменьшением синтеза и/или увеличением катаболизма иммуноглобулинов.

Для определения количественного содержания иммуноглобулинов используются методы радиальной иммунодиффузии, лазерной нефелометрии, иммуноферментный и др. Однако наиболее широкое применение для определения содержания иммуноглобулинов в сыворотке получил метод радиальной иммунодиффузии Манчини. Количественное содержание иммуноглобулинов выражают в граммах на литр (г/л), в международных единицах.

Содержание иммуноглобулинов подвержено индивидуальным колебаниям и зависит от пола, возраста, времени суток, сезона. Так, по данным разных авторов, уровень IgG составляет 8—13,5 г/л, IgA 1,1—2,8 г/л, IgM 0,7—1,4 г/л. Следует отметить некоторое увеличение содержания IgG и IgM у женщин, особенно в летний период. У здоровых лиц максимальная концентрация иммуноглобулинов наблюдается в возрасте 19—45 лет.

За последние два десятилетия в литературе появилось большое число сообщений, в которых представлены результаты исследования иммуноглобулинов при заболеваниях печени, желчного пузыря, желудка, поджелудочной желе-



зы, тонкой и толстой кишки и других органов пищеварения [Martin D. et al., 1984].

Количественное содержание иммуноглобулинов разных классов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта определяется их этиологией, активностью процесса, характером пораженного органа и иммунокорригирующей терапией. Следует подчеркнуть, что детальный анализ и критическое сопоставление данных разных авторов в отношении содержания иммуноглобулинов при заболеваниях органов пищеварения представляются в достаточной степени затруднительными, так как для определения иммуноглобулинов используются различные методические приемы, не всегда учитываются особенности заболевания (форма, стадия, активность процесса, а также влияние иммунокорригирующей терапии).

IgM представляет собой пентамер, содержит 5 пар тяжелых и легких цепей, молекулярная масса около 1 000 000, коэффициент седиментации 19S. В плазме здоровых лиц его концентрация составляет 1—2 г/л, т. е. 7,5—10 % от общего количества иммуноглобулинов крови, продолжительность циркуляции менее 10 дней. IgM содержится преимущественно в кровяном русле, только 20 % его находится в тканевой жидкости; при первичном билиарном циррозе уровень внеклеточного IgM заметно увеличивается. Определяется он также в желчи и некоторых других секретах, так как обладает способностью соединяться с секреторным компонентом. Эта способность существенно возрастает при поражениях печени с высоким содержанием IgM в сыворотке, а также при дефиците IgA. При указанных заболеваниях IgM, связанный с секреторным компонентом, определяется непосредственно в сыворотке больных.

Синтез IgM начинается уже в эмбриональном периоде, через плаценту данный иммуноглобулин не проходит. Появление антител класса IgM — наиболее ранняя ответная реакция иммунной системы на антиген. При антигенном воздействии на организм в первую очередь повышается синтез именно IgM, который затем сменяется увеличенным синтезом IgG. При некоторых условиях (продолжительное воздействие тимуснезависимых антигенов, липополисахаридов, иммунодепрессантов и др.) синтез IgM может приобретать стабильный характер.

Наиболее значительное, максимальное повышение концентрации IgM, по нашим данным, наблюдается при холестатических поражениях печени: первичном билиарном



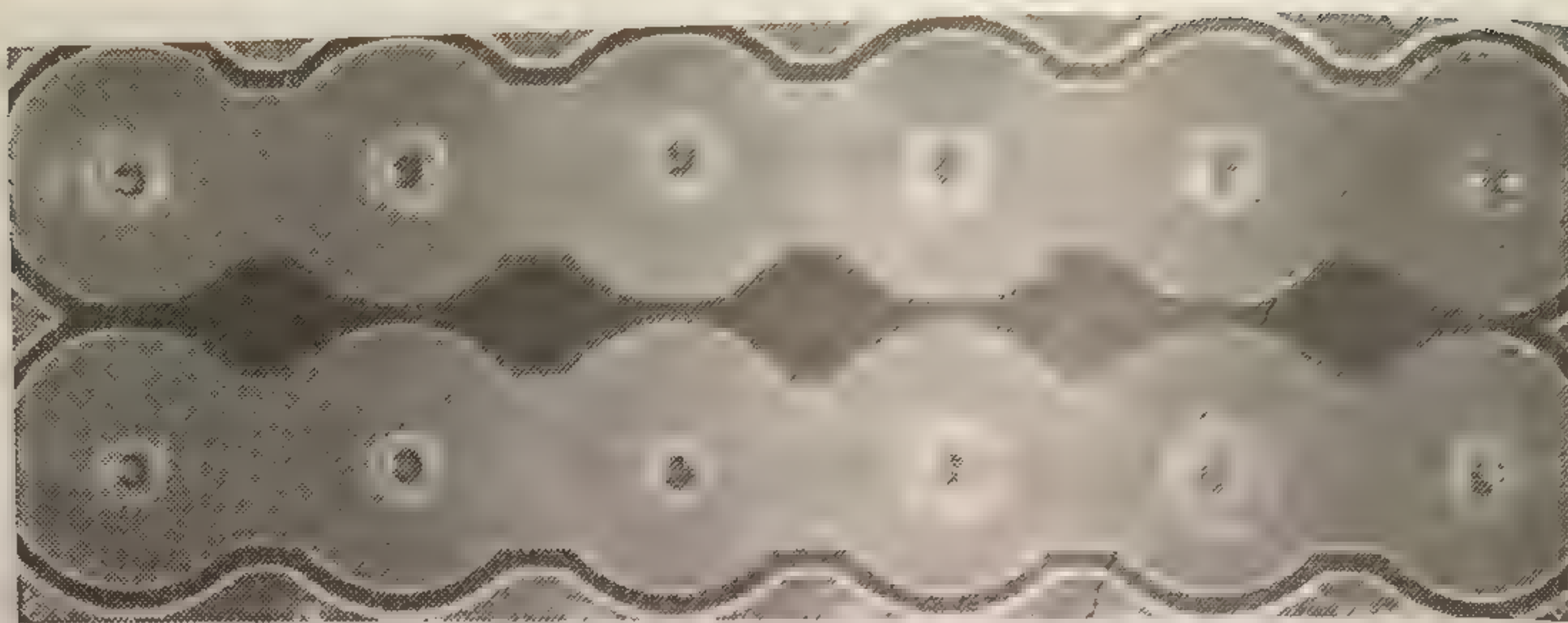


Рис. 6. Количественное содержание IgM в сыворотке больных с хроническими заболеваниями печени. Метод радиальной иммунодиффузии Манчини (здесь и далее на рис. 7, 8, 9 цифрами обозначены лунки в агаре).

циррозе, хроническом холестатическом гепатите — предстатии первичного билиарного цирроза, активном циррозе печени с холестатическим компонентом, вторичном билиарном циррозе, холангиогенном раке. У большинства больных данной группы отмечается относительная и абсолютная макроглобулинемия (рис. 6). Так, содержание IgM при первичном билиарном циррозе достигает в среднем  $6,27 \pm 0,66$  г/л, хроническом холестатическом гепатите —  $4,32 \pm 0,41$  г/л, вторичном билиарном циррозе —  $4,16 \pm 0,54$  г/л, активном циррозе печени с холестатическим компонентом —  $4,03 \pm 0,38$  г/л, холангиогенном раке —  $3,20 \pm 0,33$  г/л. Относительная макроглобулинемия при этих формах составляет 12—25 % (у здоровых лиц 3—5 %) [Царегородцева Т. М. и др., 1983]. Отмечено увеличение гетерогенности и изменение физико-химических свойств IgM при первичном билиарном циррозе, макроглобулинемии Вальденстрема. При первичном билиарном циррозе IgM интенсивно связывает комплемент, обладает свойствами криоглобулина, осаждается полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000. У этих больных IgM содержится во фракции макроглобулинов с константой седиментации 19 S, 22 S и низкомолекулярных микроглобулинов с константой седиментации 7 S. Синтез 7 S — IgM при высокой концентрации общего сывороточного IgM отражает, вероятно, недостаточную способность этого иммуноглобулина к полимеризации вследствие увеличения его продукции [Fakunle Y. et al., 1979]. При патологических состояниях, в том числе при дефиците IgA, содержание низкомолекулярного IgM составляет до 17 % от общего коли-



чества сывороточного IgM. Мономерный 7S—IgM обнаруживается при болезни  $\mu$ -цепей; при хроническом вирусном гепатите с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена, алкогольных поражениях печени он не определяется. Наличие 7S—IgM коррелирует с увеличением содержания общего IgM, криоглобулинов, иммунных комплексов. Образование иммунных комплексов с низкомолекулярным IgM, по мнению некоторых исследователей, может сопровождаться рядом клинических проявлений (артриты, гломерулонефриты, рецидивы инфекций и др.).

Умеренное увеличение содержания IgM наблюдается также при хроническом активном гепатите, различных формах цирроза печени и метастатическом раке печени (табл. 2). При хронических воспалительных заболеваниях желчного пузыря, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, желудка, тонкой кишки отмечается менее существенное (в 1½—2 раза) увеличение содержания IgM в 30—50 % случаев, по данным разных авторов.

Т а б л и ц а 2. Содержание IgM в сыворотке крови больных,  $M \pm m$

Диагноз	IgM, г/л
Гепатит	
хронический активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>—</sup>	3,5±0,75
хронический активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>+</sup>	2,6±0,52
хронический холестатический	4,32±0,41
аутоиммунный	6,37±0,6
Цирроз печени	
активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>—</sup>	3,0±0,2
активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>+</sup>	2,3±0,3
алкогольной этиологии	2,27±0,25
первичный билиарный	6,27±0,66
вторичный билиарный	4,16±0,54
цирроз-рак	3,2±0,33
Хронический панкреатит	1,82±0,6
Хронический холецистит	2,0±0,81
Хронический гастрит	2,41±0,19
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	1,66±0,13
Хронические воспалительные заболевания кишечника	1,46±0,35
Доноры	1,08±0,11



Снижение концентрации IgM в сыворотке крови при заболеваниях органов пищеварения выявляется исключительно редко, в основном при хронических заболеваниях тонкой кишки, а также после удаления селезенки.

В отношении биологических свойств IgM предполагается, что с ним связана активность противотканевых, антибактериальных, антивирусных антител, в частности к HB-антигену. IgM обладает способностью к криопреципитации, формирует прочный иммунный комплекс, фиксирующий комплемент, прежде всего C3, играет важную роль в первичном иммунном ответе, реакциях агглютинации.

Молекулярная масса IgG 150 000, константа седиментации 7S, содержание его в сыворотке 11—15 г/л, что составляет около 70—80 % от общего уровня иммуноглобулинов сыворотки. IgG циркулирует в периферической крови в виде 4 подклассов. Установлено, что IgG1 — мономер, IgG2 — димер, IgG3 и IgG4 — олигомеры. Регулярное повышение содержания IgG встречается при хронических по-

Таблица 3. Содержание IgG в сыворотке крови больных,  $M \pm m$

Диагноз	IgG, г/л
Гепатит	
хронический активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>-</sup>	36,8±2,1
хронический активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>+</sup>	26,5±1,7
хронический холестатический	21,4±1,19
аутоиммунный	45,0±2,4
Цирроз	
активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>-</sup>	32,0±3,4
активный HB <sub>s</sub> Ag <sup>+</sup>	22,0±1,7
алкогольной этиологии	17,0±0,9
первичный билиарный	19,0±12,1
вторичный билиарный	17,5±0,7
цирроз-рак	22,0±2,0
Хронический панкреатит	14,4±0,9
Хронический холецистит	14,9±1,1
Хронический гастрит	14,8±1,3
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	12,4±1,0
Хронические воспалительные заболевания кишечника	13,0±1,8
Доноры	10,0±0,9



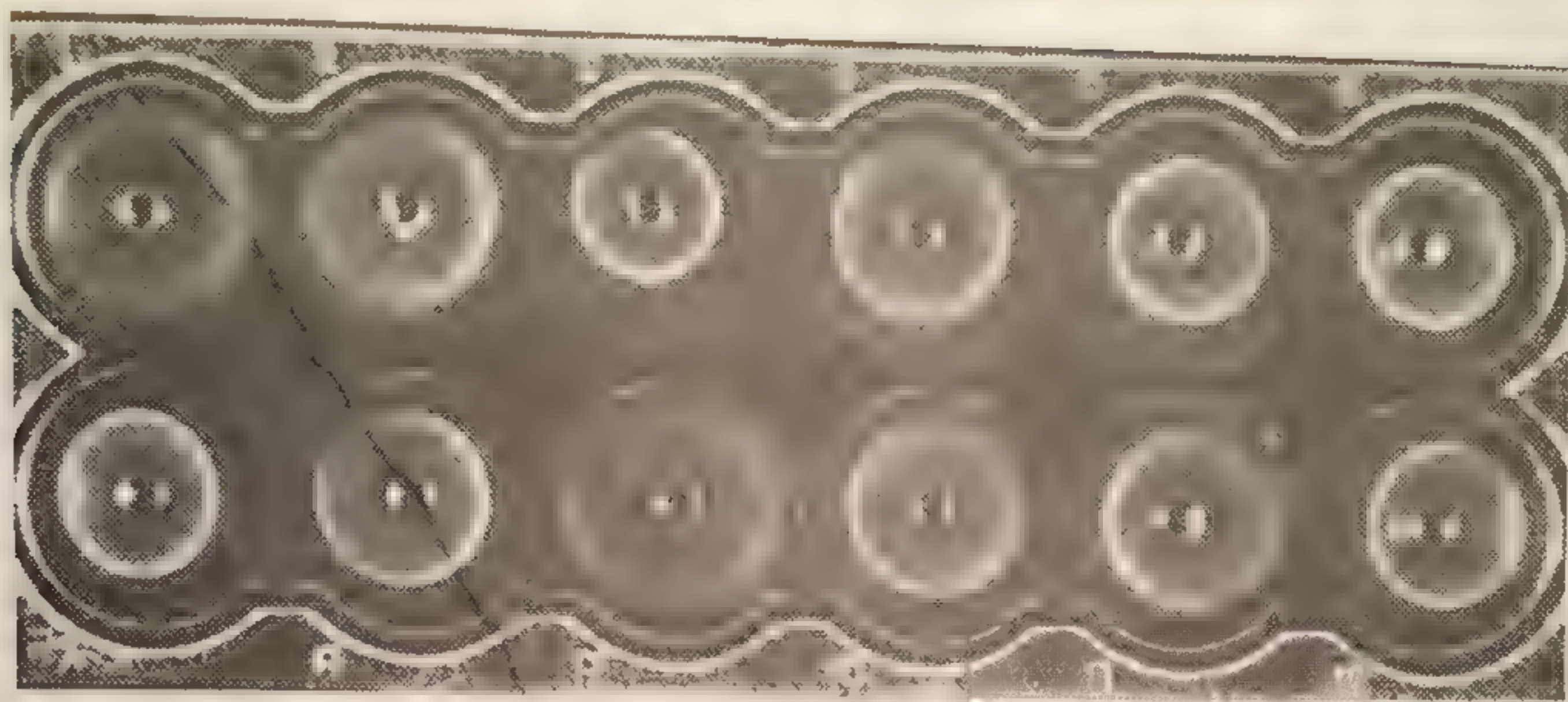


Рис. 7. Количественное содержание IgG в сыворотке больных с хроническими заболеваниями печени. Метод радиальной иммунодиффузии Манчини.

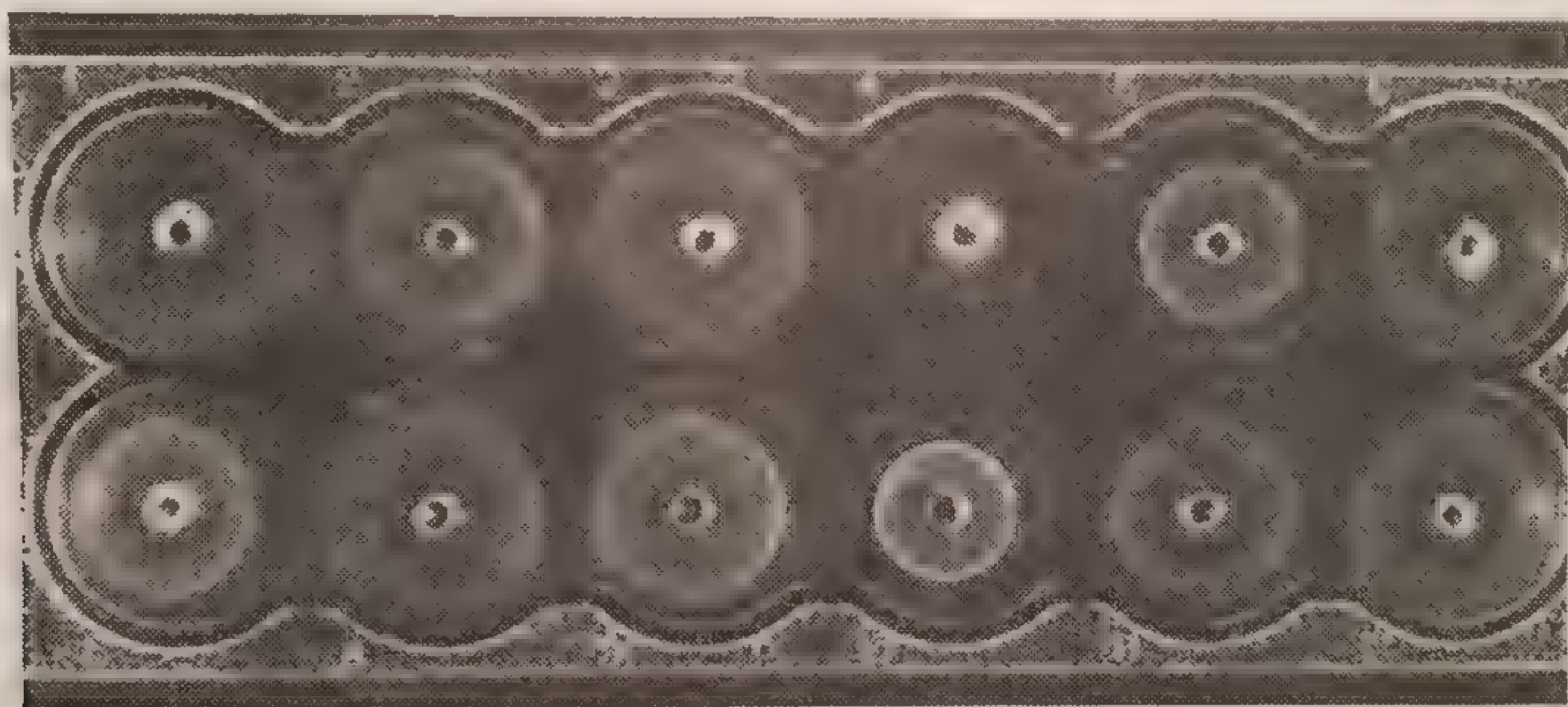


Рис. 8. Дефицит IgG (лунка № 4) в сыворотке больного хроническим энтеритом. Метод радиальной иммунодиффузии Манчини.

ражениях печени, желчного пузыря, тонкой и толстой кишки и других органов пищеварения. Максимальное увеличение содержания IgG до 50—70 г/л, т. е. в 4 раза и более, отмечается при хроническом HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном гепатите и особенно аутоиммунном гепатите (табл. 3). При различных формах цирроза — алкогольном, первичном билиарном циррозе и других — его содержание составляет 18—35 г/л. Минимальное повышение уровня IgG отмечается при обменных поражениях печени — жировой дистрофии и функциональной гипербилирубинемии (рис. 7).

По данным разных авторов, увеличение содержания IgG при хронических заболеваниях органов пищева-



ния — желчного пузыря, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, желудка, тонкой и толстой кишки — в основном носит умеренный характер. По нашим данным, средний уровень IgG при обострении хронического холецистита достигает 14,9 г/л, хронического панкреатита — 14,4 г/л, хронического гастрита — 14,8 г/л, язвенной болезни желудка — 12,4 г/л, при хроническом энтерите — 11,9 г/л, целиакии — 15,1 г/л, болезни Крона — 12,9 г/л, язвенном колите — 12,8 г/л.

Снижение содержания IgG при хронических заболеваниях органов пищеварения встречается несколько чаще, чем IgM, преимущественно при заболеваниях тонкой кишки, в отдельных случаях при язвенной болезни желудка, атрофическом гастрите (рис. 8). При активных хронических заболеваниях печени редко наблюдаемое снижение содержания IgG является, как правило, результатом длительной иммунодепрессантной терапии.

Биологические свойства IgG при заболеваниях органов пищеварения проявляются активностью противобактериальных, противовирусных антител, а также антител, направленных против антигена вирусного гепатита В и субклеточных структур — мембран, митохондрий, гладкой мускулатуры, ядра и др. IgG фиксирует комплемент, проходит через плаценту, играет важную роль при вторичном иммунном ответе. Антигензависимой функцией иммуноглобулинов является специфическая опсонизация нейтрофилов и макрофагов. В присутствии антигена на поверхности макрофагов, в том числе и клеток Купфера, молекулы IgG взаимодействуют с соответствующими рецепторами. Этот процесс сопровождается активацией лизосомальных ферментов и увеличением интенсивности фагоцитоза. С IgG связывают избыточную секрецию соляной кислоты при язвенной болезни 12-перстной кишки. Кроме того, IgG может в определенной степени выполнять регуляторную функцию, играть роль блокирующих антител. Антитела, относящиеся к IgG, участвуют в формировании активного иммунитета, иммунологической памяти.

При ряде патологических состояний, в частности при активном хроническом гепатите и циррозе печени, могут происходить конформационные изменения молекулы IgG, ее аномалии с образованием патологических субклассов IgG и нарушением катаболизма. Последние приобретают аутоантигенную активность, вызывают образование аутоантител со свойствами антиглобулинового, ревматоидного фактора.



IgA содержится в плазме здоровых лиц в концентрации 2—3 г/л, что составляет 15—20 % от общего содержания иммуноглобулинов крови. Молекулы IgA циркулируют в виде 4-цепочечного мономера с молекулярной массой 150 000 или полимеризуются в 2—8—10-мерные формы. Содержание мономерного IgA в сыворотке крови свыше 85 %. Содержание полимерного IgA составляет 4—22 % от количества всех сывороточных иммуноглобулинов. IgA состоит из двух подклассов — A1 и A2, содержание которых может значительно варьировать. IgA1 составляет 70—90 % от общего уровня сывороточного IgA, IgA2 — соответственно 5 и 35 % [Bene M. et al., 1984]. Регуляция синтеза, катаболизма и участие в различных патологических процессах IgA в отличие от других классов иммуноглобулинов изучены меньше. Процессы синтеза и катаболизма IgA1, IgA2 регулируются различными механизмами. В связи с этим возможно как изолированное, независимое, так и одновременное изменение концентрации подклассов IgA в крови. В частности, при циррозе печени отмечается увеличение содержания обоих подклассов IgA1 и IgA2; при алкогольном циррозе и болезни Крона наблюдается преимущественное возрастание уровня IgA [Delasgoix D. et al., 1983]. Функциональное различие между подклассами IgA в настоящее время пока не установлено, хотя по аналогии с подклассами IgG можно предположить, что они могут выполнять различные функции. Содержание IgA регулируется как интенсивностью его синтеза в лимфонной ткани, прежде всего желудочно-кишечного тракта, так и скоростью катаболизма в печени.

Максимальное увеличение содержания общего сывороточного IgA до 7—10 г/л выявляется при механической желтухе, гепатоцеллюлярном раке, алкогольных поражениях печени, особенно в стадии активного цирроза [Логинов А. С. и др., 1978], в меньшей степени — при гепатите и жировой дистрофии (табл. 4). Уровень IgA при различных формах активного хронического гепатита и цирроза печени возрастает в 2 раза и более (рис. 9, 10). При хронических воспалительных заболеваниях желчного пузыря, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, тонкой кишки содержание IgA увеличивается незначительно. Уменьшение концентрации IgA выявляется чаще, чем IgM и IgG. При хронических заболеваниях органов пищеварения, преимущественно тонкой кишки, наблюдается как изолированное, селективное снижение уровня IgA, так и одновременное снижение содержания IgG, ре-



Т а б л и ц а 4. Содержание IgA в сыворотке крови больных,  $M \pm m$

Диагноз	IgA, г/л
Гепатит	
хронический активный $HB_s^-$	$3,8 \pm 0,4$
хронический активный $HB_s^+$	$2,7 \pm 0,3$
хронический холестатический аутоиммунный	$2,4 \pm 0,3$
	$5,3 \pm 0,4$
Цирроз	
активный $HB_s^-$	$3,9 \pm 0,2$
активный $HB_s^+$	$3,1 \pm 0,4$
алкогольной этиологии	$5,7 \pm 0,3$
первичный билиарный	$3,0 \pm 0,3$
вторичный билиарный	$4,9 \pm 0,7$
цирроз-рак	$5,8 \pm 0,7$
Хронический панкреатит	$2,3 \pm 0,5$
Хронический холецистит	$2,6 \pm 0,6$
Хронический гастрит	$2,0 \pm 0,9$
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	$2,4 \pm 0,2$
Хронические воспалительные заболевания кишечника	$2,1 \pm 1,0$
Доноры	$1,6 \pm 0,2$

же IgM. Дефицит IgA может быть первичным, генетически обусловленным, а также возникать вторично в результате различных патологических процессов, прежде всего у больных с диареей и стеатореей (рис. 11).

Особое значение при заболеваниях органов пищеварения принадлежит секреторным иммуноглобулинам, главным образом секреторному IgA, характеризующему состояние местного иммунитета в желудочно-кишечном тракте [Чернохвостова Е. В., 1977; Bienenstook J., Befus S., 1983].

В отличие от сывороточного IgA, большая часть которого является мономером, молекула секреторного IgA представляет собой димер. Мономерный IgA синтезируется плазматическими клетками костного мозга, периферических лимфатических узлов, селезенки и др. Димерные формы IgA с соединительной i-цепью синтезируются лимфоидной тканью желудочно-кишечного тракта. Его молекулярная масса 380 000 и выше, коэффициент седиментации





Рис. 9. Количественное содержание IgA в сыворотке больных с хроническими заболеваниями печени. Метод радиальной иммунодиффузии Манчини.



Рис. 10. Плазматическая клетка костного мозга, секретирующая IgA, у больного активным циррозом печени. Метод прямой иммунофлюоресценции Кунса.



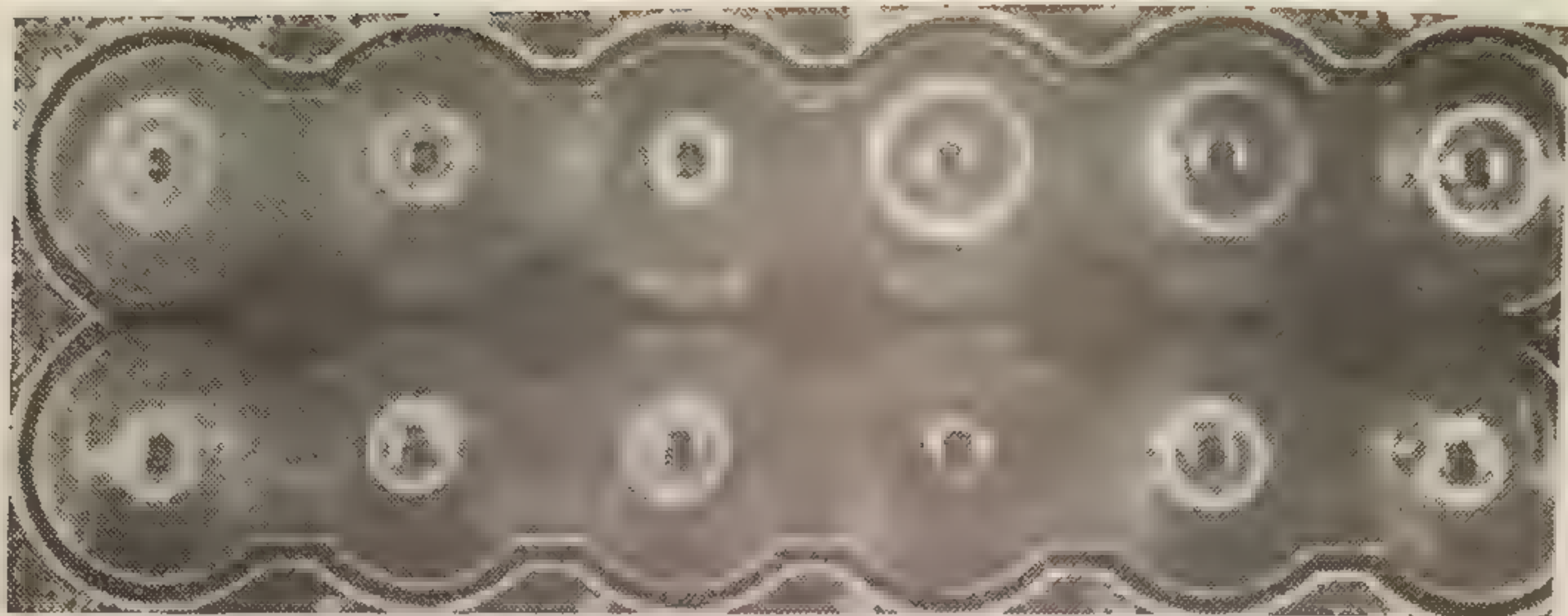


Рис. 11. Дефицит IgA (лунка № 10) в сыворотке больного хроническим энтеритом. Метод радиальной иммунодиффузии Манчини.

11S. Плазматические клетки, находящиеся в собственной пластинке кишки, вырабатывают 70—90 % суммарного IgA. Синтез димера IgA, по-видимому, регулируется Т-хелперами, обладающими рецепторами для данного иммуноглобулина, а также концентрацией внутриклеточного секреторного компонента. Последний представляет собой полипептид, гликопротеин, продуцируемый эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта, а также гепатоцитами. Способность иммуноглобулинов проходить через биологические мембраны и противостоять действию протеолитических ферментов связана именно с секреторным компонентом.

Гепатоциты также принимают участие в синтезе секреторного компонента. Молекулы секреторного компонента являются эффективными рецепторами для j-цепи, соединяющей мономеры IgA в димеры. Секреторный компонент вместе с IgA после их соединения переносится в эндотозных везикулах к поверхности клеток, через которую осуществляется экзоцитоз. Здесь же происходит ферментативное отщепление комплекса и переход его в секрет. Свободный секреторный компонент в сыворотке здоровых лиц либо отсутствует, либо определяется в минимальной концентрации (5—40 мкг/мл). При хронических активных заболеваниях печени его концентрация увеличивается до 190 мкг/мл, однако наиболее существенно возрастает общий суммарный уровень секреторного компонента (секреторный IgA плюс секреторный IgM плюс свободный секреторный компонент). Между повышением уровня суммарного секреторного компонента и щелочной фосфатазы, желчных кислот, билирубина в сыворотке больных существ-



вует четкая корреляция, подтверждающая гепатобилиарное происхождение секреторного компонента при заболеваниях печени. В желчи секреторный компонент находится в свободном состоянии либо связан с полимерным IgA, значительно реже — с IgM. При заболеваниях печени наблюдается секреция свободного секреторного компонента в кровь, где он соединяется с полимерным IgA или IgM в соответствии с их концентрациями и аффинитетом к секреторному компоненту [Delasgoix D., 1982].

Концентрация IgA в печеночной желчи составляет примерно  $\frac{1}{4}$  часть от содержания сывороточного IgA. В основном это димер IgA с секреторным компонентом, гидрофобно связанный с фосфолипидами желчи. Около половины всего IgA, содержащегося в желчи, секретируется плазматическими клетками слизистой оболочки желчных протоков. В пузырной желчи содержание IgA больше, чем в печеночной. В желчи содержатся полимерный IgA с j-цепью и секреторным компонентом; полимерный IgA, связанный с j-цепью, без секреторного компонента и мономерный IgA, свободный от j-цепи и секреторного компонента. На долю полимерного IgA с j-цепью и секреторным компонентом приходится не более 50 % от общего содержания IgA в желчи. В физиологических условиях полимерный IgA в отличие от мономерного селективно транспортируется печенью из крови в желчь с помощью механизмов как зависимых, так и независимых от секреторного компонента [Kraft S., 1981; Kuttch W. H., 1982; Chandy K. et al., 1983].

При поражениях печени различной этиологии транспорт полимерного IgA нарушается, и его содержание в сыворотке существенно возрастает. Наиболее регулярно секреторный IgA, по нашим данным, определяется в сыворотках больных первичным билиарным циррозом, первичным и метастатическим раком печени, циррозом печени алкогольной этиологии. Реже он выявляется при HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивном и негативном циррозе печени, хроническом активном гепатите. В сыворотке здоровых лиц содержание секреторного IgA не превышает 0,1 г/л. Количество секреторного IgA в сыворотке крови больных хроническими заболеваниями печени составляет 0,3—1,5 г/л в зависимости от формы поражения печени. Максимальный уровень секреторного IgA отмечалось у больных первичным билиарным циррозом до 1,5 г/л.

Повышение содержания секреторного IgA в сыворотке крови при первичном билиарном циррозе, обструкции



желчных протоков, гепатоцеллюлярном раке, хроническом активном гепатите, остром вирусном гепатите, болезни Крона, язвенном колите и др., по данным разных авторов, составляет от 0,15 до 2 г/л.

В сыворотке больных с алкогольными поражениями печени, прежде всего циррозом, увеличивается содержание IgA с константой седиментации 9, 11, 13, 17, 19, 21S [Pelletier G. et al., 1982]. Отмечен более выраженный аффинитет IgA сыворотки больных к секреторному компоненту, чем у здоровых лиц. Увеличение концентрации секреторного IgA в сыворотке при хронических заболеваниях печени сопровождается снижением его в желчи, содержимом 12-перстной кишки.

Причинами повышения циркуляции секреторного IgA в сыворотке могут служить нарушение опосредованного секреторным компонентом внутриклеточного транспорта его из кровеносных сосудов портальной системы в желчь либо недостаточность катаболизма в гепатоцитах и синусоидальных фагоцитах, развивающаяся при заболеваниях печени. У больных с холестазом увеличение секреторного IgA в сыворотке является результатом заброса секреторного иммуноглобулина из желчи непосредственно в кровь. Полученные данные об уровне секреторного IgA не позволяют дифференцировать внутри- и внепеченочный холестаз. Повышение проницаемости сосудистой стенки, развивающееся при заболеваниях органов пищеварения, способствует усиленной резорбции секреторного IgA и его отдельных компонентов из кишечника.

IgA больных алкогольным циррозом печени обладает способностью фиксироваться *in vitro* на плазматических мембранах изолированных гепатоцитов кролика в отличие от IgA здоровых лиц. Необходимым условием для фиксации IgA на гепатоцитах является полимерность молекулы иммуноглобулина. Функция гепатоцеллюлярных IgA-рецепторов, по-видимому, заключается в обеспечении физиологического клиренса IgA, поступающего в печень через воротную вену.

Кишечный эпителий принимает участие в формировании различных иммунных реакций как в здоровом, так и в больном организме. В содержимом кишечника IgA и в меньшей степени IgM связаны с секреторным компонентом кишечного эпителия. По-видимому, селективный транспорт IgA и IgM обусловлен связыванием полимерных форм этих иммуноглобулинов секреторным компонентом эпителия, выполняющего функции специфического рецеп-



тора эпителиальных клеток для IgA и IgM [Delacroix D. et al., 1983]. Концентрация секреторного IgA в желчи, слюне, дуоденальном содержимом составляет 0,015—2 г/л. При хронических заболеваниях органов пищеварения имеет место изменение уровня данного иммуноглобулина в секретах, свидетельствующее о нарушении защитной функции желудочно-кишечного тракта.

Иммуноглобулины секретов в ряде случаев более адекватно отражают течение патологических процессов в органах пищеварения. Так, у больных хроническим холециститом концентрация IgA в желчи низкая в порции А, выше в порции С и наиболее высокая в «пузырной» желчи — в порции В. Таким образом, если содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови при хроническом холецистите изменяется незначительно, то изменение уровня иммуноглобулинов в желчи отражает в динамике течение воспалительного процесса в желчном пузыре. Об этом свидетельствует более высокая концентрация иммуноглобулинов в желчи при обострении холецистита по сравнению с ремиссией.

При хроническом панкреатите отмечается незначительное увеличение содержания IgA и IgG в панкреатическом секрете по сравнению с таковым у здоровых лиц. Однако у больных хроническим панкреатитом и холециститом обнаружено увеличение содержания секреторного IgA в базальном содержимом, возрастающее в 2—3 раза после стимуляции секретинном. Наиболее существенно повышалось содержание IgA при хроническом панкреатите, карциноме и псевдокистах поджелудочной железы. Различие в концентрации IgA в дуоденальном содержимом при различных поражениях поджелудочной железы может быть использовано как дополнительный критерий дифференциальной диагностики заболеваний поджелудочной железы [Soto J., 1977; Finkler N. et al., 1979].

В отношении биологических свойств IgA установлено, что он не фиксирует комплемент, однако активирует последний по альтернативному пути, ингибирует хемотаксис эозинофилов, может приобретать активность ревматоидного фактора, особенно полимерный IgA. Данный иммуноглобулин играет важную роль в антибактериальном иммунитете, агглютинирует бактерии, ингибирует их репродукцию, прилипание к клеткам слизистых оболочек, инактивирует бактериальные токсины [Bienenstock J., Befus S., 1983]. Секреторный IgA предохраняет организм также от действия других инфекционных агентов — паразитов,



простейших, нейтрализует вирус, оказывает местный защитный эффект. К IgA относятся антитела, направленные против патологически измененного альбумина, гиалина. В большинстве случаев повышение содержания IgA при заболеваниях органов пищеварения обусловлено действием экзогенных антигенов (бактериальных, вирусных, пищевых и др.), находящихся в просвете желудочно-кишечного тракта. Заслуживает внимания точка зрения, согласно которой функция олигомеров IgA состоит в извлечении из крови и других биологических жидкостей организма веществ, в том числе и антигенов, прошедших через эпителий слизистых оболочек различных органов. Так, в условиях эксперимента показано, что полимерный IgA принимает участие в транспорте интестинальных антигенов из циркулирующей крови в желчь. При этом специфические IgA-антитела способствуют выведению антигенов в интактной форме. Димерный IgA, особенно в составе иммунных комплексов, изменяет на слизистых оболочках характер распределения клеток, несущих рецептор для IgA Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, вовлекая последние в процесс регуляции иммунных реакций в желудочно-кишечном тракте.

IgD в сыворотке крови здоровых лиц составляет 1 % от общего количества иммуноглобулинов, т. е.  $4 \pm 2,5$  мг/100 мл, коэффициент седиментации — 7S. Изменение уровня IgD и IgE при хронических заболеваниях органов пищеварения исследовано относительно мало. Это обстоятельство в известной мере обусловлено низким содержанием указанных иммуноглобулинов в периферической крови. Колебание уровня IgD и IgE даже у здоровых лиц достаточно велико, что затрудняет истинную оценку изменений их концентрации при заболеваниях органов пищеварения различной этиологии. В литературе приводятся сообщения об увеличении содержания IgD, IgE при хроническом активном гепатите, циррозе печени, язвенном колите, целиакии. Некоторые исследователи обращают внимание на наличие связи между уровнем IgE и IgA. По-видимому, последние имеют общие механизмы регуляции.

Предполагается, что с IgD могут быть связаны антинуклеарные антитела, особенно при аутоиммунных состояниях, а также антитела к пищевым антигенам.

IgE содержится в сыворотке крови в минимальном количестве — 0,6 мг/л, что составляет 0,002 % от общего уровня иммуноглобулинов. IgE быстро связывается тканями, его период полураспада составляет 2 дня. Синтези-



руется плазматическими клетками, локализующимися в скоплениях лимфоидной ткани тонкой кишки, прежде всего в пейеровых бляшках. Образование IgE-антител контролируется генетическими факторами. В регуляции продукции IgE-антител принимают участие Т- и В-лимфоциты, а также идиотип-антиидиотипическое взаимодействие. К IgE относятся главным образом антитела-реагины при atopической, пищевой аллергии, антитела к пищевым антигенам при целиакии, неспецифическом язвенном колите и др. [De Blick I., 1984].

Увеличение содержания IgE наблюдается при активных хронических заболеваниях органов пищеварения вирусной и алкогольной этиологии, реже при язвенном колите и неспецифическом проктите [Levo Y., Shalit M., 1981; Murdoch D., 1982]. Резкое возрастание уровня IgE до 20 000 ЕД/мл с помощью иммуноферментного метода исследования обнаружено нами у больных активным циррозом печени с HB<sub>s</sub>- и HB<sub>e</sub>-антигенемией, а также у больных алкогольным циррозом печени. При первичном билиарном циррозе, аутоиммунном гепатите содержание IgE существенно не менялось. R. Zivkovic и соавт. (1979) отметили повышение уровня IgE в случаях декомпенсированного цирроза печени алкогольной этиологии в 75 % случаев. Содержание IgE у больных язвенной болезнью снижено до  $6,7 \pm 0,8$  МЕ по сравнению с  $56 \pm 3$  МЕ у здоровых лиц.

Выраженное увеличение концентрации сывороточного IgE наблюдается при atopических болезнях, парапротеинемии, у больных с часто рецидивирующими инфекциями. Синдром гипериммуноглобулинемии Е ассоциируется с выраженной эозинофилией крови, дефицитом Т-супрессоров, изменениями хемотаксиса лейкоцитов и др.

Изменение содержания иммуноглобулинов при хронических заболеваниях органов пищеварения наблюдается не только в сыворотке крови, секретах, но и непосредственно в тканях пораженного органа.

При хронических заболеваниях печени методом иммунофлуоресценции IgG обнаружен в зоне очагового и диффузного некроза, в цитоплазме купферовских клеток в виде фагоцитированных гранул. Специфическая флуоресценция IgM и IgA отмечена в тех же участках ткани печени, что и IgG, но меньшей интенсивности.

При холецистите в слизистой оболочке желчного пузыря выявлены плазматические клетки, содержащие преимущественно IgA [Nagura H. et al., 1983]. Плазматические



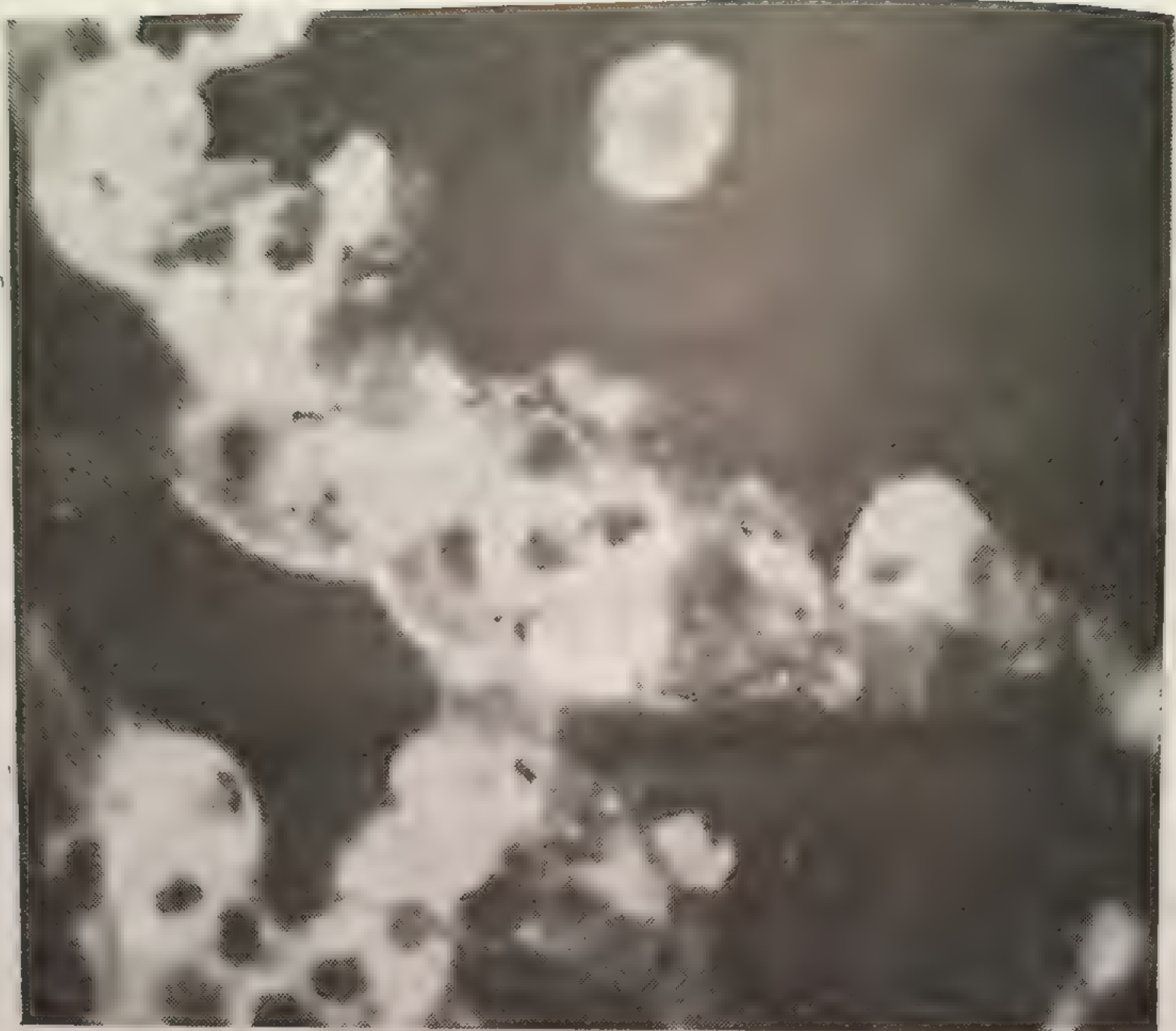


Рис. 12. Специфическое свечение плазматических клеток, секретирующих IgA, в слизистой оболочке желудка больных эрозивным гастритом. Метод прямой иммунофлюоресценции Кунса.

клетки слизистой оболочки желчных протоков, локализующиеся вокруг добавочных желез и под эпителием, секретируют IgA и j-цепи, которые попадают в желчь непосредственно через эпителий. Заболевания поджелудочной железы сопровождаются увеличением содержания иммуноглобулинпродуцирующих плазматических клеток, локализующихся в собственной пластинке 12-перстной кишки.

При хроническом гастрите в 5—7 раз возрастает инфильтрация плазматическими клетками собственной пластинки слизистой оболочки. Большинство плазматических клеток при этом синтезируют IgA наряду с увеличением числа клеток, продуцирующих иммуноглобулины других классов (рис. 12). Активный поверхностный гастрит сопровождается увеличением числа плазматических клеток, содержащих IgM, а рефлюкс-гастрит — IgD и IgE. Последний свидетельствует о роли аллергии в патогенезе дан-



ной формы гастрита с забросом желчи. IgE постоянно выявляют в плазмочитах желудка при его аллергических поражениях. Для аутоиммунного гастрита с пернициозной анемией характерны плазматические клетки, продуцирующие в основном IgG. У больных хроническим атрофическим гастритом число плазматических клеток, содержащих IgG и IgA, в слизистой оболочке желудка достоверно не изменено по сравнению с их числом у здоровых лиц.

При язвенной болезни с атрофическим антральным гастритом также наблюдается инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки преимущественно плазматическими клетками, число которых увеличивается в  $2\frac{1}{2}$  раза. Число плазмочитов, секретирующих IgA и IgM, увеличивается в 4 раза, а IgG — более чем в 13 раз. Однако в целом преобладают клетки, продуцирующие IgA, как и у здоровых лиц, хотя соотношение между плазматическими клетками, синтезирующими IgA, IgM, IgG, изменяется. Локализация язвы в желудке и 12-перстной кишке не оказывает существенного влияния на количество плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины [Аруин Л. И., Шаталова О. Л., 1983].

Увеличение в 2—6 раз числа клеток, содержащих иммуноглобулин, в слизистой оболочке тощей кишки отмечено при целиакии. Соотношение клеток, синтезирующих IgA, IgM, IgG при целиакии, составляет 66:28:6 (в норме 79:18:2,6). Кроме того, у больных целиакией значительно увеличивается содержание внутриклеточного IgA, IgG и комплемента. Эти данные свидетельствуют о наличии местной реакции антиген—антитело с вовлечением комплемента, обуславливающей поражение слизистой оболочки тощей кишки при целиакии [Scott H. et al., 1984].

При воспалительных заболеваниях тонкой кишки с нарушениями всасывания, в том числе при болезни Крона, число клеток, содержащих иммуноглобулин, возрастает, что свидетельствует о местных иммунных реакциях в слизистой оболочке кишки.

В отдельных сообщениях приводятся данные об увеличении числа плазматических клеток, содержащих IgE, в биоптате слизистой оболочки кишки при целиакии, неспецифическом язвенном колите и проктите. Однако четкой зависимости между содержанием плазматических клеток, продуцирующих IgE, в слизистой оболочке прямой кишки и степенью воспаления не выявлено. Язвенный колит сопровождается увеличением числа клеток, продуцирующих IgG, в базальной мембране толстой кишки в 30 раз по



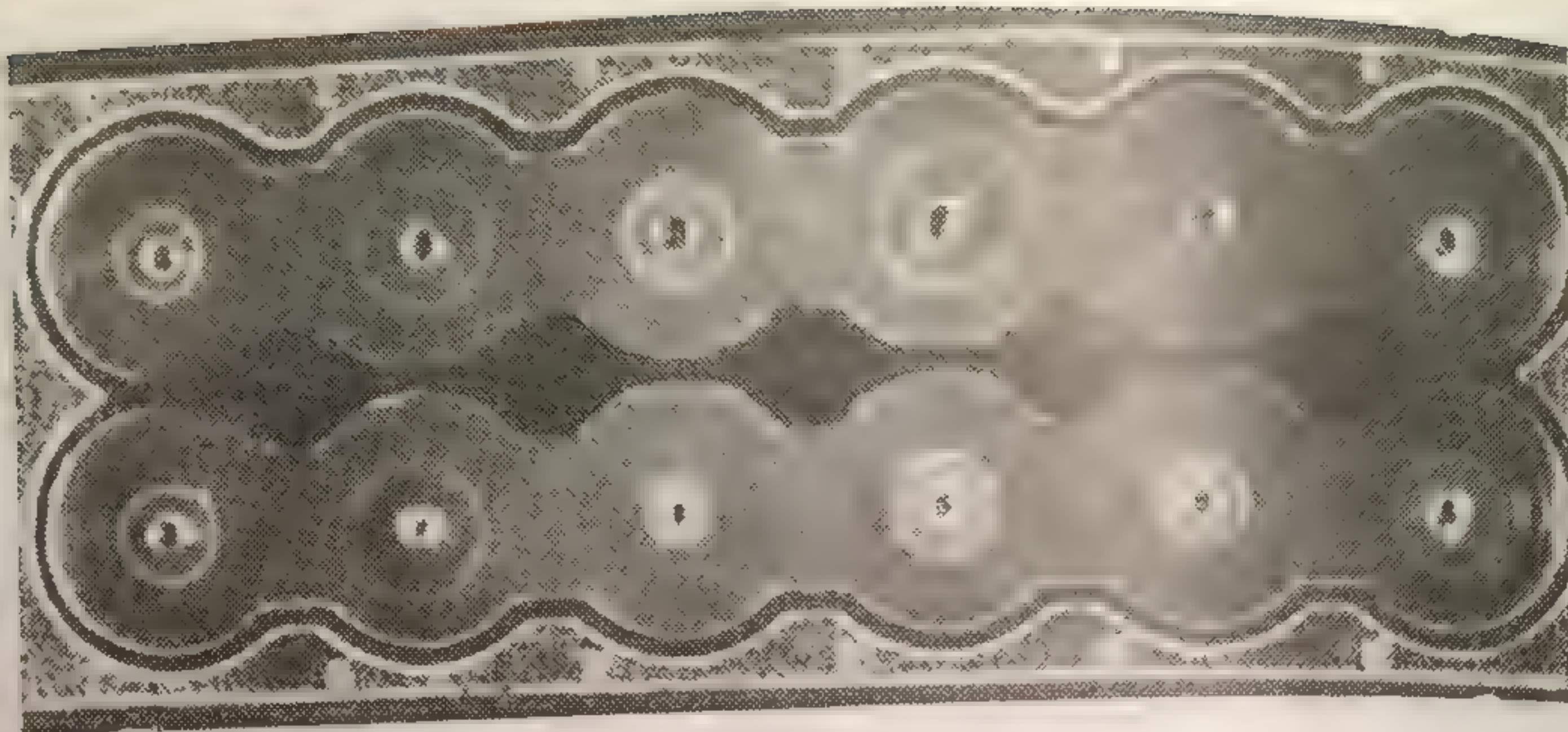


Рис. 13. Количественное содержание IgA в прогретой (нечетные лунки) сыворотке больных с хроническими заболеваниями печени. Метод радиальной иммунодиффузии Манчини.

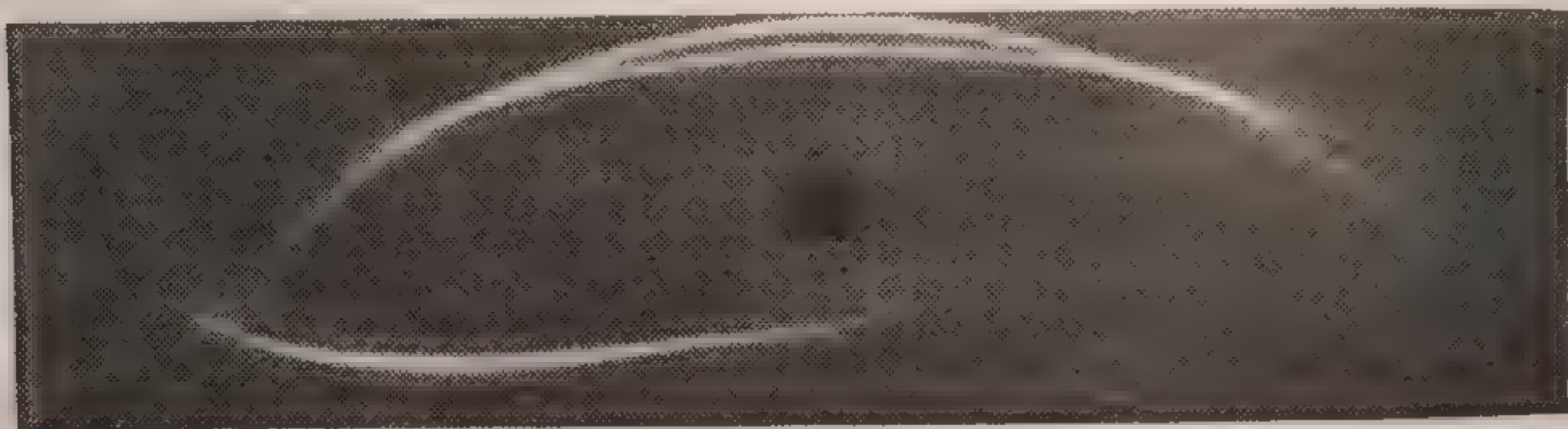


Рис. 14. Формирование дополнительных линий преципитации в реакции иммуноэлектрофореза.

сравнению с их числом у здоровых лиц. Число иммуноцитов, продуцирующих IgA и IgM, повышается соответственно в 22 и в 5 раз. Вполне вероятно, что синтезируемый в кишечной стенке IgG может играть определенную роль в хронизации и рецидивировании заболевания [Brown W., 1978].

Хронические заболевания печени сопровождаются изменениями не только количественного содержания, но и физико-химических и биологических свойств иммуноглобулинов. В частности, изменяется характер чувствительности иммуноглобулинов к действию температурного фактора, возрастает количество термолабильных иммуноглобулинов (рис. 13). При хронических заболеваниях печени содержание термолабильных иммуноглобулинов зависит от формы поражения печени. По нашим данным, наиболее высокий уровень сывороточных термолабильных IgM и IgG наблюдается при HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном хроническом активном гепатите, особенно аутоиммунном, а также IgM при первичном билиарном циррозе. Концентрация



термолабильных иммуноглобулинов при указанных заболеваниях печени в 2—3 раза выше, чем у доноров. При вирусных поражениях печени с персистенцией НВ<sub>s</sub>-антигена, при циррозе-раке сывороточные иммуноглобулины, в основном IgA, являются относительно термостабильными.

Качественные изменения иммуноглобулинов проявляются атипичными, деформированными линиями преципитации в реакциях иммуноэлектрофореза, радиальной и двойной иммунодиффузии, а также дополнительными градиентами в области  $\gamma$ - и  $\beta$ -глобулинов на электрофореграммах (рис. 14). Эти данные свидетельствуют об изменении структурной организации, молекулярной массы, скорости передвижения в агаре иммуноглобулинов, их способности вступать в реакцию с антигенами. Физиологическое соотношение  $\kappa/\lambda$  легких цепей иммуноглобулинов у здоровых лиц составляет 1,8, в то время как при хронических заболеваниях печени этот коэффициент снижается до 1,5 и ниже за счет преобладающего увеличения содержания  $\lambda$ -легких цепей иммуноглобулинов (рис. 15).

Таким образом, определение количественного содержания, физико-химических и биологических свойств иммуноглобулинов при заболеваниях органов пищеварения позволяет установить преимущественную заинтересованность тех или иных классов иммуноглобулинов, составить представления о функциональном состоянии В-системы иммунитета. Кроме того, определение иммуноглобулинов имеет диагностическое и прогностическое значение, так как динамическое исследование содержания иммуноглобулинов позволяет в известной степени судить о течении заболевания, его прогрессировании, а также эффективности проводимой иммунокорригирующей терапии.

### КРИОГЛОБУЛИНЫ

Криоглобулины представляют собой группу гетерогенных иммуноглобулинов, обнаруживающих зависимость от температуры аномальную растворимость. Особенностью данной группы белков является их свойство выпадать в осадок из сыворотки крови при температуре ниже 37°C с образованием преципитата [Conde J., Gonzales C., 1983].

Как известно, растворимость белка, в том числе и молекул иммуноглобулина, определяется такими факторами, как рН среды, поверхностный заряд молекулы, ионная сила раствора, а также природа, последовательность и прост-



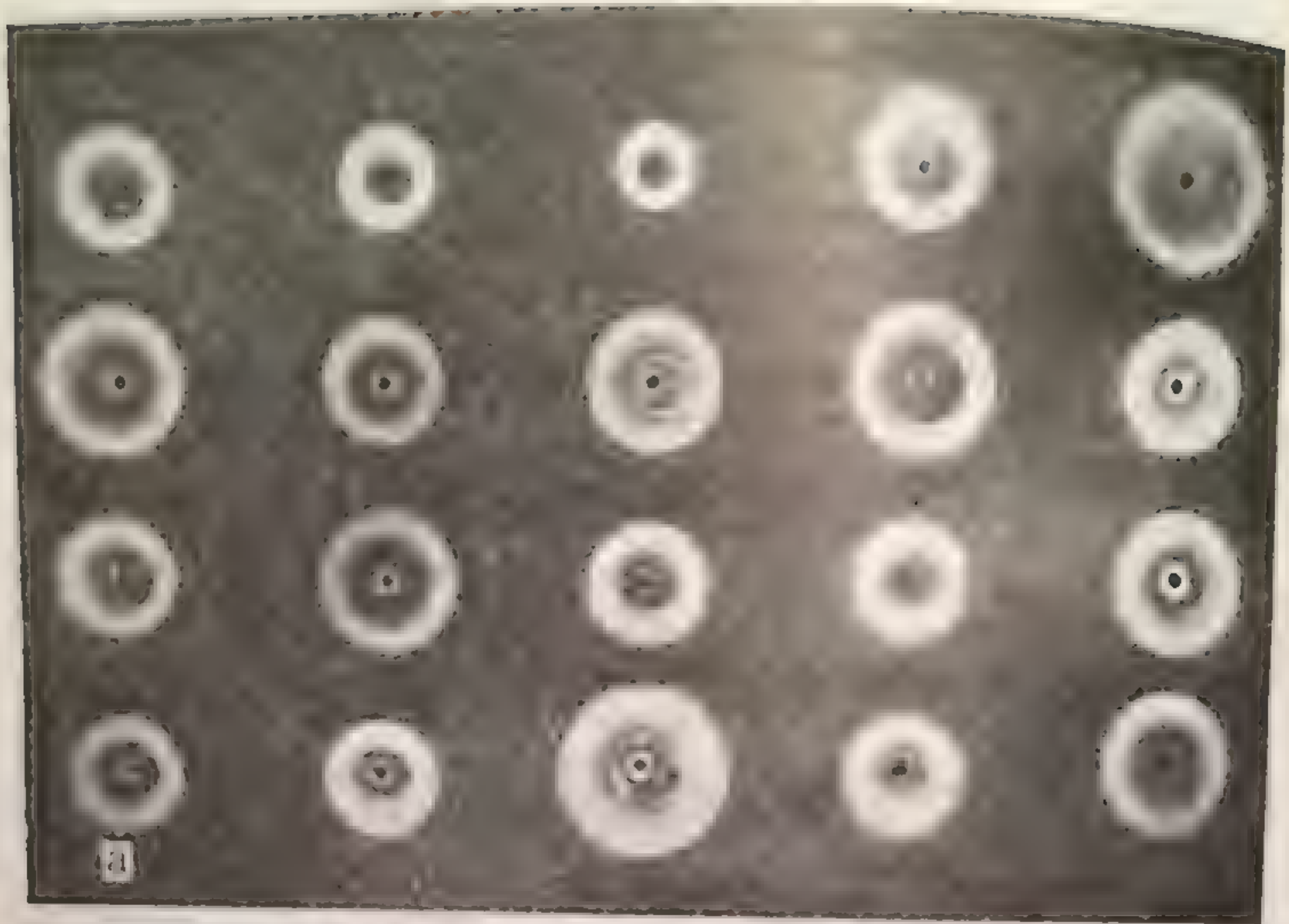


Рис. 15. Количественное содержание иммуногембулинов типа 2 (а) и типа 1. (б) в сыворотке больных с хроническими заболеваниями печени. Метод радиальной иммунодиффузии Манчини



ранственное расположение аминокислот в молекуле белка. При изменении аминокислотной последовательности полярные группы выходят на поверхность. Полярность поверхности иммуноглобулинов уменьшается в зависимости от температуры, что ведет в результате нековалентных взаимодействий к образованию комплексов, способных к криопреципитации.

Криоглобулины имеют сходное строение с иммуноглобулинами и могут относиться к IgM, IgG, IgA, IgD. Однако большинство исследователей полагают, что криоглобулины отличаются от физиологических иммуноглобулинов по своей структуре, физико-химическим и биологическим свойствам, в частности изоэлектрической точкой, последовательностью аминокислот легких и тяжелых цепей и др. [Bloch K., Franklin E., 1982]. Биохимически криоглобулины являются иммуноглобулинами, лишенными сиаловой кислоты.

В криопреципитации, вероятно, могут принимать участие не только иммуноглобулины и иммунные комплексы, но и присутствующие в сыворотке высокомолекулярные белки (например, фибронектин).

С помощью таких методов, как иммуноэлектрофорез, гель-фильтрация, хроматография, аналитическое ультрацентрифугирование, аминокислотный анализ и др., обнаруживается гетерогенность криоглобулинов.

Криоглобулины I типа представлены моноклональными иммуноглобулинами. Криоглобулины II типа — смешанные, состоят из 2 иммуноглобулинов разных классов и более, один из которых является моноклональным M-компонентом, например IgM—IgG, IgA—IgG, IgG—IgG. Криоглобулины III типа состоят из поликлональных гетерогенных иммуноглобулинов. Криоглобулинемия I и II типов характерна для множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, злокачественной лимфомы. При хронических заболеваниях органов пищеварения, почек чаще встречаются криоглобулины II и III типов. Так, криоглобулины смешанного типа, состоящие из иммуноглобулинов и комплемента, обнаруживаются при алкогольных поражениях печени в 60 % случаев.

Криоглобулины обычно встречаются в сыворотке крови, хотя иногда могут присутствовать и в других жидкостях. В плазме, сыворотке или в растворах с физиологическими значениями pH криоглобулины выпадают в осадок при температуре ниже 37°C. Количество криоглобули-



нов определяют по процентному выражению объема преципитированного глобулина к общему объему сыворотки при хранении ее при 4°C в течение 48—72 ч. Чем больше концентрация криоглобулинов, тем выше максимальная температура, при которой они осаждаются. При более низких концентрациях осаждение начинается приблизительно при 4°C. Характерная черта криоглобулинов состоит в том, что после выпадения в осадок они способны быстро и полностью вновь растворяться при нагревании до 37°C. Моноклональные криоглобулины можно многократно охлаждать и снова нагревать, не вызывая в них каких-либо заметных изменений, в то время как смешанные криоглобулины с каждым новым циклом охлаждения и нагревания дают все меньшее количество криопреципитатов [Allard Ch., 1979].

Появление в сыворотке крови криоглобулинов обусловлено, по всей вероятности, увеличенной пролиферацией в организме лимфоидных клеток, способных к синтезу белка. Как известно, главная роль в синтезе глобулинов в физиологических условиях принадлежит плазматическим клеткам. Криоглобулины являются, очевидно, основным или побочным продуктом патологически измененных клеток. Накопление криоглобулинов в организме происходит при малигнизации В-лимфоцитов или их стимуляции бактериями, обезвреживание которых нарушено, например, при заболеваниях печени. Нельзя исключить, что криоглобулины могут синтезироваться клетками печени.

У здоровых людей в физиологических условиях криоглобулины присутствуют в организме в минимальных концентрациях. Длительное антигенное раздражение стимулирует синтез не только «нормальных» иммуноглобулинов, но и криоглобулинов. Количество криоглобулинов возрастает при парапротеинемиях, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе, инфекционном мононуклеозе, циррозе печени, язвенном колите, синдроме Сьегрена и других заболеваниях.

Клинические проявления криоглобулинемии включают кожные, суставные, почечные, неврологические, сосудистые поражения. С криоглобулинами связаны холодовая непереносимость, высыпания на коже. Смешанные криоглобулины в форме иммунных комплексов, активирующих комплемент, вызывают генерализованный васкулит малых и средних сосудов.



При болезнях органов пищеварения криоглобулинемия встречается преимущественно у больных с острыми и хроническими заболеваниями печени, реже — при синдроме Сьегрена, язвенном колите. У больных с различными формами активного хронического гепатита и цирроза печени циркулируют в основном криоглобулины смешанного типа.

По нашим данным, криопреципитины наиболее часто выявлялись в сыворотке больных первичным билиарным циррозом — у 67 %. Макроглобулин М у данных больных нередко обладал свойствами криоглобулина, ревматоидного фактора, а также антимитохондриальных антител. При других формах активного цирроза печени криоглобулины определялись в 35,5 % случаев, а хронического гепатита — в 26,3 %. Вместе с тем криоглобулины встречались при первичном раке печени у больных с  $\alpha$ -фетопroteinом и без него. В основном это были смешанные криоглобулины, состоящие из моноклонального IgM и поликлонального IgG либо из одних поликлональных иммуноглобулинов. Каких-либо особенностей в клиническом течении в пределах одной и той же формы поражения печени в зависимости от наличия криоглобулинов или их отсутствия выявить не удалось.

В сообщениях последних лет много внимания уделяется связи между криоглобулинемией и вирусным гепатитом В. Криопротейны обнаружены у большого числа больных острым и хроническим HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивным гепатитом. В свою очередь у 58 % больных со смешанной криоглобулинемией был выявлен антиген вирусного гепатита В или антитела к нему. У 84 % этих больных были изменены функциональные пробы печени, у 77 % имела место гепатомегалия и у 54 % — спленомегалия, гипергаммаглобулинемия. В наших исследованиях криоглобулины встречались у больных с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена (у 34 %) и без таковой (у 47 %).

Криопротейны не являются специфичными для заболеваний печени, протекающих с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена. Авторы некоторых сообщений не обнаружили антигена вирусного гепатита В или антител к нему у больных с хроническими заболеваниями печени и криоглобулинемией. У больных с бессимптомной криоглобулинемией не удается выявить четких указаний на инфицирование вирусом гепатита В, поэтому вопрос о связи криоглобулинемии с вирусным гепатитом В требует дальнейшего изучения.

Обнаружение криоглобулинов при заболеваниях с раз-



личной этиологией и патогенезом ставит под сомнение специфичность криоглобулинов. Вместе с тем их повышенное содержание указывает на продукцию аномальных иммуноглобулинов с измененными физико-химическими и биологическими свойствами, что также сказывается на течении основного заболевания желудочно-кишечного тракта. Лечебные мероприятия зависят от природы криоглобулинемии, локализации патологического процесса, носят симптоматический характер. Положительный временный терапевтический эффект отмечается при плазмаферезе.

### ПАРАПРОТЕИНЫ

Парапротеины, моноклональные иммуноглобулины, представляют собой гомогенные в структурном отношении молекулы, синтезируемые одним интенсивно пролиферирующим клоном клеток. По своей структуре эти белки могут соответствовать физиологическим иммуноглобулинам. Однако нередко наблюдается продукция структурно аномальных парапротеинов в виде фрагментов тяжелых цепей, свободных легких цепей и др. [Waldenström J., 1984].

Парапротеины могут быть идентифицированы методами иммуноэлектрофореза, иммунодиффузии и др. Для определения парапротеина в плазматических клетках используют иммунофлюоресцентный и иммуноферментный методы. Большое значение в диагностике парапротеинемии имеют электрофорез, ультрацентрифугирование, хроматография. Электрофоретическая диагностика парапротеинемии основана на выявлении М-градиента, обусловленного гомогенностью аномальных белков. В зависимости от того, в какой электрофоретической зоне находятся атипичные сывороточные белки, различают  $\gamma$ -,  $\beta$ - и  $\alpha$ -М-градиенты.

В основе моноклональной гипергаммаглобулинемии лежит повреждение иммуноглобулинсинтезирующих клеток — В-лимфоцитов и их высокодифференцированных производных — плазмочитов. Последние в физиологических условиях продуцируют поликлональные иммуноглобулины. Усиленная пролиферация В-лимфоцитов обуславливает поликлональную гипериммуноглобулинемию, неконтролируемый рост одного какого-либо клона клеток — моноклональную гипериммуноглобулинемию. Иммунохимическая характеристика парапротеинов определяется классом, подклассом иммуноглобулинов, типом легких цепей, струк-



турными особенностями, способностью реагировать с антигенами, формировать иммунные комплексы, криопреципитины. Моноклональные иммуноглобулины обладают свойствами криоглобулинов, ревматоидного фактора, реагируют в ряде случаев с липопротеидами, фибрином, трансферрином, альбумином,  $\beta_2$ -микроглобулином, ядерными антигенами. Вместе с тем ряд авторов отмечают, что моноклональные иммуноглобулины не обладают активностью полноценных антител.

Парапротеинемия нередко сопровождается амилоидозом. Возможно, легкие цепи иммуноглобулинов идут на построение амилоидных фибрилл, и нарушение функции плазматических клеток способствует образованию амилоида.

Парапротеинемии могут быть первичными и вторичными, симптоматическими, злокачественными и доброкачественными. Чаще моноклональные иммуноглобулины обнаруживаются при первичной злокачественной парапротеинемии. В группу первичных парапротеинемий входят миелома G, A, D, E и болезнь Вальденстрема, при которых синтезируются целые аномальные молекулы иммуноглобулинов. При доброкачественной парапротеинемии аномалии сывороточных белков наблюдаются без выраженной неоплазии плазматических клеток.

Макроглобулинемия Вальденстрема встречается преимущественно у мужчин старше 50 лет. Для этого заболевания характерны увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени, повышение вязкости крови, геморрагический диатез, анемия, лейкопения. У большинства больных отмечается увеличение концентрации моноклонального IgM, содержащего только один тип легких цепей и образующего гомогенный пик на электрофореграмме в зоне  $\gamma$ - и  $\beta$ -глобулинов [Waldenström J., 1984]. Большое количество моноклонального иммуноглобулина угнетает продукцию физиологического IgM. У больных снижен уровень преальбумина, альбумина, трансферрина, C3-компонента комплемента, а также IgA и IgD.

При макроглобулинемии Вальденстрема, когда уровень IgM более 2 г/л, на электрофореграмме отмечается M-градиент, в реакциях иммуноэлектрофореза и иммунодиффузии — деформация линий преципитации. Методом ультрацентрифугирования установлено, что сыворотка содержит M-компонент с коэффициентом седиментации 28—35—43S, не свойственный сыворотке здоровых лиц. Повышение уровня полимерных парапротеинов способствует



увеличению вязкости крови примерно у 40 % больных. Наряду с этим парапротенины при болезни Вальденстрема могут включать и 7S момеры IgM. Этот факт указывает на дефицит сборки мономерных единиц в полимерные молекулы IgM.

Присутствие в сыворотке аномальных макроглобулинов подтверждается пробой Сна. Последняя состоит в том, что добавление сыворотки больных к дистиллированной воде вызывает ее помутнение.

Миелома встречается преимущественно у женщин старше 40 лет, характеризуется пролиферацией В-лимфоцитов, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины. Злокачественное поражение В-клеток приводит к синтезу парапротенинов, белка Бенс-Джонса  $\kappa$ - или  $\lambda$ -типа. Содержание в сыворотке больных моноклонального иммуноглобулина достигает 5 г/л и выше, уровень физиологических иммуноглобулинов в 50 % случаев снижен, а в костном мозге содержится свыше 15 % плазматических клеток. На электрофореграмме отмечается М-градиент в зоне  $\gamma$ - или  $\beta$ -глобулинов. Чрезмерное количество парапротенинов подавляет продукцию антител, что приводит к повторным инфекциям, дисфункции почечных канальцев, почечной недостаточности, вовлечению в миеломатозный процесс внутренних органов. IgG обнаруживают в 50—60 % случаев, IgA — в 16—27 %, IgM — в 8 %, IgD и IgE — в 0,8—2 % случаев.

Болезни тяжелых цепей представляют собой относительно редко встречающиеся системные заболевания, при которых нарушен синтез белка, а именно тяжелых цепей иммуноглобулинов —  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ . Поврежденные молекулы представляют собой Fc-фрагменты тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Болезнь  $\gamma$ -цепей. Клинические симптомы сходны со злокачественной миеломой. Заболевание характеризуется слабостью, лихорадкой, увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки. Больные подвержены бактериальным инфекциям ввиду функциональной неполноценности продуцируемых иммуноглобулинов.

На электрофореграмме аномальные белки образуют широкий пик в зоне  $\gamma$ -глобулинов, сочетающийся с гипогаммаглобулинемией, обусловленной снижением содержания физиологических иммуноглобулинов. При ультрацентрифугировании сыворотки отмечается увеличение белка с коэффициентом седиментации 4S. Содержание парапротенина в сыворотке может достигать 2—5 г/л и выше. На им-



муноэлектрофореграмме парапротенин реагирует с антисывороткой к Fc-фрагментам  $\gamma$ -цепей в виде широкой дуги в зоне  $\gamma$ -,  $\beta$ -глобулинов. Уровень нормального IgG снижен. Плазматические клетки при болезни  $\gamma$ -цепей не продуцируют легкие цепи [Faguet G. et al., 1977].

Болезнь  $\mu$ -цепей клинически сходна с лимфосаркомой. Для болезни  $\mu$ -цепей характерна гепато- и спленомегалия, в то время как остеопороз и амилоидоз встречаются реже. В костном мозге присутствуют вакуолизированные плазмциты, лимфоциты, в моче — большое количество белка Бенс-Джонса ( $\kappa$ -типа). В сыворотке циркулируют изолированные  $\mu$ -цепи, гетерогенные по молекулярной массе и электрофоретической подвижности [Чернохвостова Е. В. и др., 1977]. Количество парапротенинов невелико. На иммуноэлектрофореграмме выявляется М-компонент, реагирующий с антисывороткой к  $\mu$ -цепям. С помощью иммунофлюоресцентного метода установлено, что поврежденные плазмциты синтезируют легкие цепи и неполные  $\mu$ -цепи, однако дисульфидные связи между ними отсутствуют.

Болезнь  $\alpha$ -цепей. При данном заболевании повреждается система секреторного IgA [Seligmann M. et al., 1978]. При болезни  $\alpha$ -цепей костный мозг, селезенка, печень и другие лимфоидные органы в основном не поражены. Собственная пластинка тонкой кишки диффузно инфильтрирована лимфоидными и плазматическими клетками. Кишечная форма болезни имеет своеобразное географическое распределение. Она характерна для областей с высокой концентрацией кишечных микроорганизмов в окружающей среде. По-видимому, локальная антигенная стимуляция в эндемичных районах играет существенную роль в этиологии и патогенезе болезни  $\alpha$ -цепей. При этой форме болезни развивается преимущественно желудочно-кишечная симптоматика — боли в животе, диарея, стеаторея, увеличение лимфатических узлов брыжейки, массивная инфильтрация лимфоидными клетками ворсинок, тонкой кишки [Лорие Н. Ю., Екисенина Н. И., 1981]. Слизистая оболочка тонкой кишки инфильтрирована плазматическими клетками, секретирующими IgA. Помимо поражения тонкой кишки, в ряде случаев выявлены нарушения в желудке и толстой кишке. На электрофореграмме сыворотки больных определяется М-градиент в зоне  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -глобулинов, однако аномальные белки могут присутствовать в сыворотке в следовых количествах, поэтому М-градиент обнаруживается не всегда. В сыворотке больных



выявляются умеренная гипогаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, нередко 7S мономер IgM. Неопластические клетки синтезируют аномальные, неполные  $\alpha$ -цепи, не соединяющиеся с легкими цепями иммуноглобулинов. Парапротеины  $\alpha$ -цепей циркулируют в полимерной форме, содержат j-цепь [Sala P. et al., 1983]. Они определяются не только в крови, но и в кишечном содержимом, слюне. Болезнь прогрессирующая, с летальным исходом, ремиссии иногда достигаются с помощью иммунодепрессантов и антибиотиков.

Болезнь легких цепей — вариант множественной миеломы, при которой имеется гиперпродукция легких цепей по сравнению со скоростью синтеза тяжелых цепей. Одним из характерных ее признаков является присутствие в моче белка Бенс-Джонса, который образует белый преципитат при нагревании до 50—60 °С. Этот преципитат исчезает при повышении температуры до точки кипения, в то время как денатурация обычных белков необратима. Белок Бенс-Джонса является мономером или димером свободных легких цепей, который может связываться с другими парапротеинами или находиться изолированно. Болезнь легких цепей характеризуется гипогаммаглобулинемией, наличием свободных легких цепей иммуноглобулинов в моче и часто в сыворотке.

При доброкачественной парапротеинемии моноклональные иммуноглобулины обнаруживаются без злокачественного перерождения плазматических клеток. Характеризуется она наличием в организме в течение длительного времени изолированного синтезирующего парапротеин-клона клеток, не проявляющего агрессивных свойств злокачественной опухоли. Доброкачественная парапротеинемия встречается при заболеваниях печени, кишечника, при ревматизме, сахарном диабете и др. Поскольку доброкачественная парапротеинемия обнаруживается у лиц с хроническими инфекциями, болезнями печени, аутоиммунными процессами, можно предположить, что она имеет реактивный характер и обусловлена образованием клона клеток, вырабатывающих гомогенные, моноклональные антитела в ответ на действие антигена инфекционного или неинфекционного характера.

Доброкачественная моноклональная гипериммуноглобулинемия встречается в 0,2—1 % случаев у здоровых лиц в возрасте 40—70 лет и старше. Критерием доброкачественности служит стабильность повышения числа плазматических клеток в костном мозге, содержания монокло-



нальных иммуноглобулинов в сыворотке, изменений электрофореграммы. Уровень парапротеинов в сыворотке не превышает 2 г/л, отсутствует выраженное снижение концентрации других классов иммуноглобулинов, прогрессирование процесса.

Изменения иммуноглобулинов проявляются атипичными, деформированными линиями преципитации в реакциях иммуноэлектрофореза, радиальной и двойной иммунодиффузии и др., а также дополнительными градиентами в области  $\gamma$ - и  $\beta$ -глобулинов на электрофореграммах. Эти данные свидетельствуют об изменении структурной организации, молекулярной массы, скорости передвижения в агаре иммуноглобулинов, их способности вступать в реакцию с антигенами и позволяют косвенно судить о наличии парапротеинов. Циркуляция последних подтверждается также изменением физиологического соотношения  $\kappa/\lambda$  легких цепей иммуноглобулинов. У здоровых лиц его величина составляет 1,8, в то время как при хронических активных заболеваниях печени она снижается до 1,5 и ниже, чаще за счет преобладающего увеличения содержания  $\lambda$ -легких цепей иммуноглобулинов. Наиболее выраженные изменения в содержании  $\kappa$ - и  $\lambda$ -легких цепей иммуноглобулинов выявлены у больных аутоиммунным гепатитом, гепатоцеллюлярным раком, первичным билиарным циррозом.

Симптоматическая вторичная доброкачественная парапротеинемия встречается при целом ряде заболеваний, не имеющих клинических признаков миеломы. Клинические проявления парапротеинемии включают геморрагический синдром, амилоидоз, гиперпротеинемическую кому, почечную недостаточность, хромосомные аномалии и др. Доброкачественная моноклональная парапротеинемия обычно не трансформируется в множественную миелому или макроглобулинемию. Парапротеинемия отмечена при различных формах хронического гепатита, цирроза печени, особенно при первичном билиарном циррозе, гепатоме с содержанием  $\alpha$ -фетопротейна свыше 50 нг/мл, а также язвенном колите, целиакии и др. [Parlier H. et al., 1982] (рис. 16, 17). Ее частота не превышает 2,5 %. Преобладают парапротеины IgG, реже IgA и IgM, их содержание составляет 1—5 г/л. У больных с доброкачественной парапротеинемией нередко наблюдается умеренная лимфопения. В ряде случаев при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите отмечено повышенное содержание в периферической крови моноклональных В-лимфоцитов. Последние имеют ано-



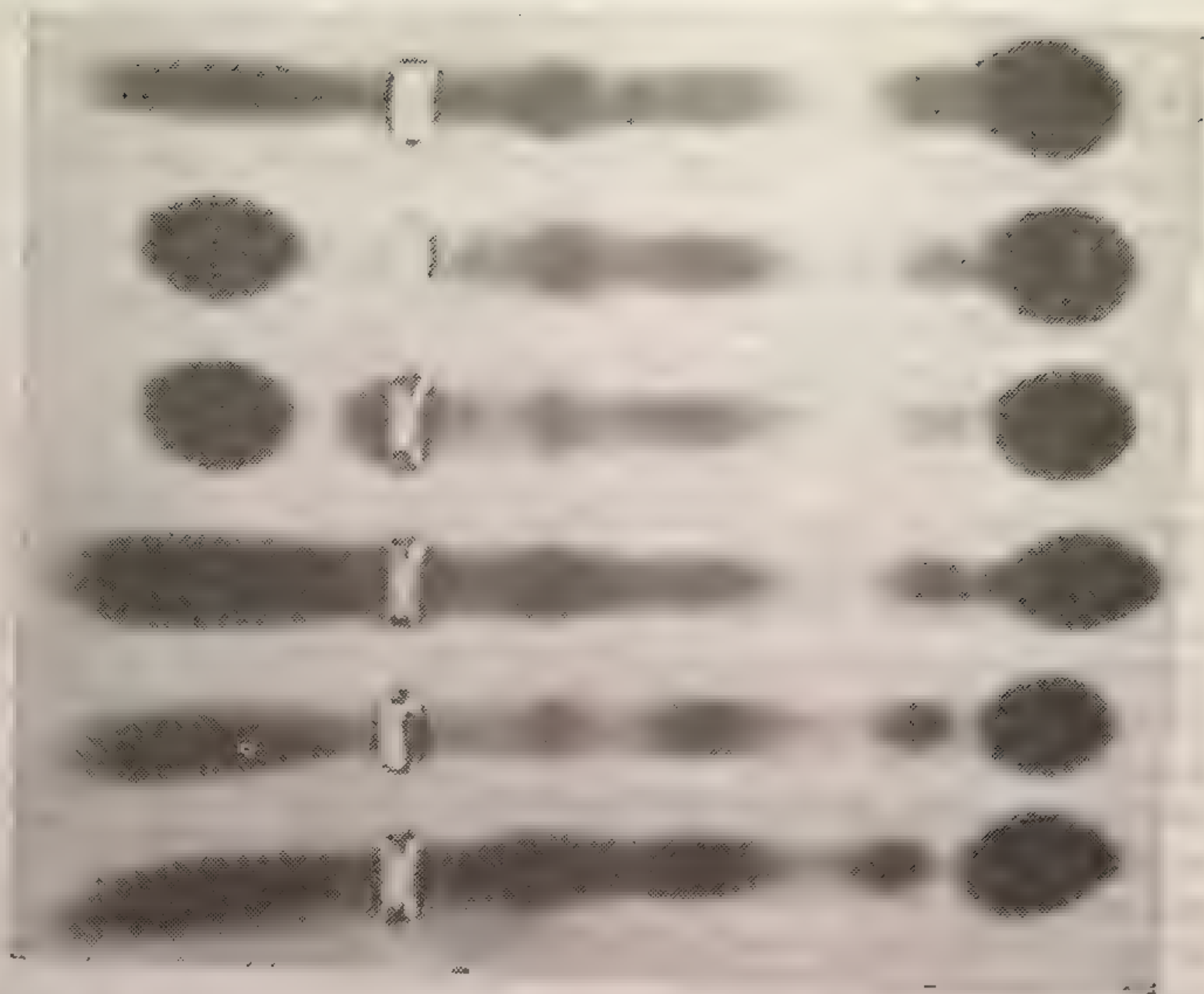


Рис. 16. Парапротенины в сыворотке крови больных с хроническими заболеваниями печени. Метод электрофореза в агаре.

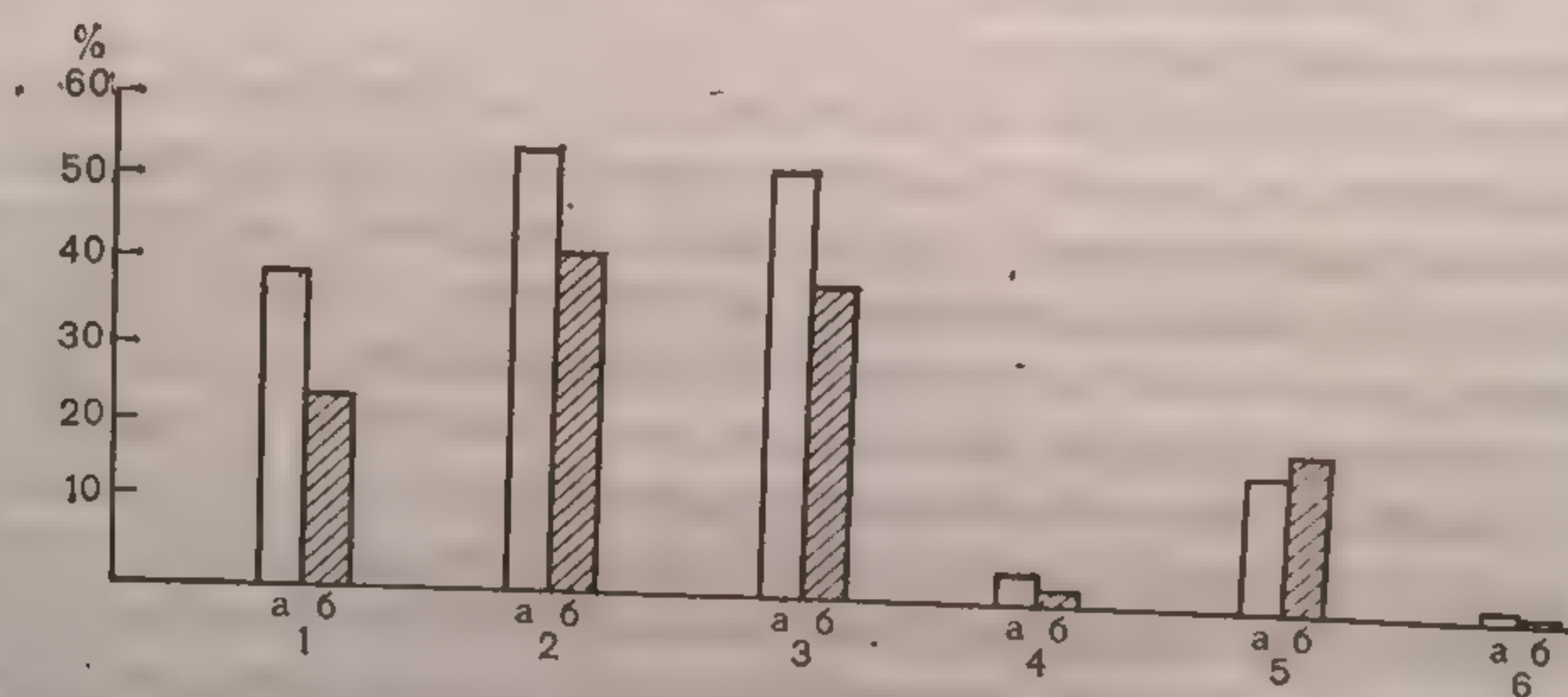


Рис. 17. Криоглобулины (а), парапротенины (б) при хронических заболеваниях печени.

По оси абсцисс: 1 — вирусные, 2 — холестатические, 3 — аутоиммунные, 4 — алкогольные, 5 — опухолевые, 6 — обменные, по оси ординат — число больных.

мальное распределение иммуноглобулинов с легкой цепью.

С парапротеинемией, наблюдающейся при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта, могут быть связаны такие клинические проявления, как геморраги-



ческий синдром, синдром повышенной вязкости, гипонатриемия, поражение почек, амилоидоз и др. Вместе с тем в отдельных клинических наблюдениях не выявлено отягощающего влияния парапротенемии на течение основного заболевания.

### АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Антигенный спектр тканей желудочно-кишечного тракта весьма широк. Он включает антигены, обладающие органной и видовой специфичностью. В тканях желудочно-кишечного тракта содержатся вещества, обладающие свойствами полноценных антигенов и действующие как гаптены. Полноценные антигены характеризуются способностью вызывать образование антител (продуктивная фаза) и специфически реагировать с соответствующими антителами. Полноценность антигена, обуславливающая его способность индуцировать синтез антител, связана с рядом свойств, присущих всей молекуле: ее размерами, коллоидным состоянием, способностью ассимилироваться, подвергаться действию фагоцитирующих клеток и др. По своим физическим свойствам полноценные антигены желудочно-кишечного тракта относятся к крупномолекулярным белкам. Низкомолекулярные вещества могут приобретать антигенные свойства в результате их соединения с высокомолекулярными белками, например альбумином.

Гаптены — неполноценные антигены — сами по себе не вызывают образования антител, но могут специфически реагировать с уже образованными антителами, т. е. обладают способностью связывать антитела, не выполняя продуктивную антигенную функцию. Гаптены — вещества, химическая структура которых соответствует детерминантной группе полного антигена. Как правило, гаптены, к которым относятся, в частности, липиды, не обладают видовой специфичностью.

Специфичность антигена определяется не всей молекулой, а только входящими в ее состав радикалами — детерминантными группами, поскольку именно они детерминируют иммунологическую специфичность антигенов. Детерминанты состоят в основном из остатков аминокислот. Характер химического строения радикалов, их положение в молекуле в значительной степени определяют специфичность антигенов. Белковые и липидные компоненты тканей, в том числе печени и других органов пищеварения, отли-



чаются антигенными свойствами. Вещества различного происхождения, но близкие по химической структуре, оказывают сходное антигенное действие.

Каждый из тканевых антигенов обладает многими детерминантами.. Степень антигенности тканей определяется степенью их чужеродности. Так, антигенная активность гетерологичных тканей значительно выше, чем гомо- и изологичных.

Ткани желудочно-кишечного тракта, как и другие ткани организма, обладают видовой специфичностью, присущей всем представителям определенного вида. В пределах одного и того же вида одна группа особей отличается от другой наличием изоантигенов. Органоспецифические и тканевоспецифические антигены присущи каждому дифференцированному органу и каждой ткани. Между видовой и органной специфичностью нередко существует обратная зависимость. Так, например, нервная ткань и хрусталик обладают выраженной органной специфичностью и слабой видовой. Тканям желудочно-кишечного тракта присуща видовая специфичность, в меньшей степени органная. В настоящее время вопрос о межвидовом сходстве органо- и органеллоспецифических антигенов окончательно не решен. Одни исследователи полагают, что аналогичные органы у разных видов животных содержат сходные органоспецифические антигены. Другие склонны считать, что у каждого вида животных содержатся присущие данному виду органоспецифические антигены. В последние годы получены данные, согласно которым органоспецифические антигены включают как межвидовые, общие для аналогичных органов различных видов, так и внутривидовые антигены, присущие лишь определенному виду.

Ткани органов пищеварения — печени, желудка, желчного пузыря, кишки и др. наряду со специфическими — содержат неспецифические антигенные структуры, общие для различных органов. Последние связаны с клеточными элементами сосудистых стенок, клетками крови, белками плазмы, тканевой жидкости и др. Этим обстоятельством объясняются перекрестные реакции с различными тканевыми антигенами, развивающиеся при сенсибилизации каким-либо определенным антигеном. Кроме того, нельзя исключить наличие общих антигенных детерминант в различных тканях. Так, в настоящее время установлено, что в печени наряду с органоспецифическими антигенами имеются антигены, общие с тканью почки, легких, селезенки, сердца и других органов [Dart G. et al., 1981; Lenzi M., 1984].



Желудочно-кишечный тракт представляет собой весьма сложный комплекс тканей с высокой степенью структурной, гистологической, биохимической дифференциации. Пищевод, желудок, поджелудочная железа, печень, желчный пузырь, тонкая и толстая кишки обладают различными антигенными свойствами. Эта особенность желудочно-кишечного тракта в значительной степени обуславливает его полиантигенность, мультипотентность.

Антигенная специфичность клеток и тканей отражает существенные особенности их строения, функции, физиологического состояния. Антигенной активностью обладают не только специализированные ткани, клетки, но и субклеточные структуры мембраны цитоплазмы, ядра. Поверхностные антигены, расположенные на мембранах специализированных клеток желудочно-кишечного тракта (гепатоциты, энтероциты, эпителиальные клетки желчных протоков и др.) отличаются по своим биологическим свойствам от антигенов, содержащихся в цитоплазматических и ядерных структурах [Busch R., Reddy R., 1979].

Ткань печени содержит довольно широкий спектр антигенов [Vogten A., Schuurman H., 1979]. Методом ультрацентрифугирования и хроматографии на сефадексе G-100 из гомогената печени человека и кролика выделены антигены гепатоцеллюлярных мембран (30—40 %), гладкой мускулатуры, желчных канальцев, растворимый цитоплазматический белок (20—30 %) и плазменные белки, синтезируемые в печени (25 %). Из печени мышей выделен органоспецифический антиген (F-антиген), который широко распространен у млекопитающих, в том числе и у человека. Это вещество белковой природы с электрофоретической подвижностью, близкой к таковой  $\beta$ -глобулинов сыворотки крови [Berg R., 1979].

Большое число работ посвящено мембранным антигенам клеток печени, среди которых выделены растворимые и нерастворимые органоспецифические и органонеспецифические компоненты [Уйбо Р. М., Крун К. Ю., 1982; Eddleston A. et al., 1980; Dart G., Kaldor J., 1981]. Специфический печеночный липопротеид, связанный с мембраной печеночных клеток, содержит большое количество фосфолипидов — цефалин, сфингомиелин, лецитин, лизолецитин, которые обуславливают его активность.

Методом иммунофлюоресценции установлено, что гепатоциты обладают способностью связывать IgG. Обнаружено два различных типа связывания иммуноглобулина, характеризующихся линейным и гранулярным свечением.



Линейный тип свечения наблюдается преимущественно при аутоиммунном гепатите, гранулярный тип — при хроническом активном гепатите с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена. Эти два типа связывания IgG обусловлены, очевидно, различными антигенными структурами гепатоцитов, вызывающими образование соответствующих антител. Аутореактивные В-лимфоциты могут в отсутствие супрессорного действия Т-лимфоцитов продолжать вырабатывать анти-мембранные антитела даже после исчезновения из организма вируса гепатита В.

При изучении клеточных иммунных реакций, направленных против печеночного липопротенда, наблюдается значительное торможение миграции лейкоцитов у больных различными формами активного хронического гепатита и первичным билиарным циррозом печени. Это свидетельствует о том, что при указанных заболеваниях снижается толерантность к соответствующему антигену. БТЛ под влиянием специфического печеночного липопротенда имела место при хроническом активном и персистирующем гепатите, циррозе печени; положительные результаты отмечены в 30—75 % случаев. Некоторые исследователи рассматривают мембранные антигены как мишень для цитотоксического действия клеток и антител при HB<sub>s</sub>-антиген-серонегативном хроническом активном гепатите, особенно его аутоиммунной форме. В патогенез хронического активного гепатита может вовлекаться в качестве антигена-мишени специфический белок печени. Антиген мембраны печеночных клеток и специфический белок печени отличаются по своим физико-химическим и биохимическим свойствам [Rilson K., Diederichsen H., 1983].

Антигенной активностью обладает также цитоплазма (сократительные белки, гладкий эндоплазматический ретикулум, микросомы, митохондрии и др.), ядро и ядрышки гепатоцитов. Микросомальные антигены печени, выявляемые различными иммунологическими методами (иммуофлюоресценция, связывания комплемента, иммунодиффузии) отличаются физико-химическими свойствами. В частности, с помощью метода двойной иммунодиффузии выявляют термостабильный гликопротенд микросомальной фракции, не обладающий видовотканевой специфичностью. Одни антигены — цитоплазматические и ядерные — присутствуют только в печени, другие содержатся также в селезенке, почках [Gerber M. A. et al., 1978; Penner E., 1982].

Белковые фракции желчи ингибируют миграцию лейкоцитов у 80 % больных первичным билиарным циррозом



печени, склерозирующим холангитом, реже — хроническим активным гепатитом (у 26 %), язвенным колитом (у 3,2 %). Эти антигены, отличающиеся по своим свойствам от белков плазмы, локализуются на мембране гепатоцитов, формирующих желчные канальцы, эпителиальных клеток и вставочных клеток междольковых желчных протоков [Diederichsen H., 1977].

Антигенной активностью обладает гиалин (тельца Маллори), представляющий собой включения в цитоплазме гепатоцитов в виде эозинофильных глыбок или сетчатых масс. Наиболее часто и в большом количестве тельца Маллори встречаются при алкогольном поражении печени. Их спорадически обнаруживают в печени при первичном билиарном циррозе, болезни Вильсона—Коновалова, гепатоме и некоторых других заболеваниях. Электронно-микроскопическое исследование показало, что тельца Маллори состоят из фибрилл или гранулярного вещества, не имеют ограничивающей мембраны. Их ультраструктура не однородна. В настоящее время описано 3 типа, которые, очевидно, отражают стадии старения гиалина с увеличением электронной плотности, утратой фибриллярного строения [Серов В. В. и др., 1978]. Эволюция алкогольного гиалина сопровождается гибелью гепатоцита. Синтез фибрилл гиалина, по-видимому, осуществляется рибосомами клетки. Не исключено, что и при алкогольном гиалине, включающего актиноподобный белок, могут быть частью контрактной системы клетки. В биохимическом отношении алкогольный гиалин — это гликопротенд, включающий белки, углеводы, РНК, липазу.

При алкогольных поражениях печени развиваются иммунные реакции по отношению к гиалину, опосредованные клеточными и гуморальными факторами. У больных циррозом печени отмечена повышенная циркуляция антител к гиалину, относящихся преимущественно к IgA. Гиалин вызывает торможение миграции лейкоцитов периферической крови, повышает бластную трансформацию лимфоцитов.

Антигенной активностью при заболеваниях гепатобилиарной системы обладают наряду с тканью печени и белками желчи также и ткани желчных протоков. Многие исследователи подчеркивают важную роль аллергенов, ассоциированных с бактериями билиарного тракта, индуцирующих иммунные процессы при холецистите [Ногаллер А. М., 1983].

При панкреатите увеличено содержание антител, реа-



гирующих с антигенами ткани поджелудочной железы, а также ее гормонами — инсулином, трипсином. Эти антигены тормозят миграцию лейкоцитов, увеличивают бластную трансформацию лимфоцитов, поддерживая тем самым состояние аутосенсibilизации и способствуя деструкции ткани поджелудочной железы.

Различные структуры и биохимические фракции желудка (слизистая оболочка, гладкая мускулатура, париетальные, гастринсекретирующие клетки и др.) обладают органоспецифической антигенной активностью. В слизистой оболочке антрального отдела желудка и 12-перстной кишки находятся клетки, продуцирующие пептидные гормоны. Последние при определенных условиях действуют как аутоантигены. При язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в ряде случаев выявляются антитела и положительные кожные реакции к некоторым гормонам желудочно-кишечного тракта — гастрину, секретину, панкреозимину, пентагастрину и др. Частота обнаружения и степень выраженности иммунных реакций к гормонам зависит от локализации язвенного процесса (желудок, 12-перстная кишка), фазы заболевания (обострение, ремиссия).

Наиболее активными в антигенном отношении являются париетальные клетки. У больных пернициозной анемией и хроническим гастритом антитела реагируют с антигенами, локализующимися в апикальной части мембран, а также микросомами париетальных клеток дна желудка. Этим антигенам более присуща органная специфичность, нежели видовая [Ton B., Cerearg R., 1978; Duchateau A., Zeitoun P., 1983].

Различные компоненты стенки тонкой и толстой кишки (эпителий слизистой оболочки, мышечные, соединительнотканые элементы и др.) обладают активностью антигенов и вызывают образование антител [Nagai T., Das Kiren M., 1981]. При болезни Крона и в меньшей степени при язвенном колите выявлены антитела IgM, IgG, IgA, формирование специфических розеток, изменение подвижности макрофагов под влиянием антигенов толстой кишки. В цитоплазме эпителиальных клеток кишечника содержится органоспецифический антиген. В бокаловидных клетках слизистой оболочки кишечника присутствуют органоспецифические антигены, не обладающие аутоантигенными свойствами [Hibi T., 1983].

Антитела к антигенам клеток слизистой оболочки кишечной стенки встречаются в основном при хронических воспалительных заболеваниях кишечника с нарушением



всасывания, тотальной атрофией ворсинок тощей и подвздошной кишки.

Антигенные свойства ткани толстой кишки реализуются полнее при неспецифическом язвенном колите. Они проявляются образованием антител и клеточных иммунных реакций — торможением миграции лейкоцитов, цитотоксическим эффектом, бластной трансформацией лимфоцитов и др. В слизистой оболочке прямой кишки выявлены антигены, формирующие иммунные комплексы с IgG.

Почти все ткани желудочно-кишечного тракта в физиологических условиях не обладают аутоантигенными свойствами. Однако действие некоторых факторов инфекционно-токсической природы способствует повышению антигенной активности, формированию аутоантигенов при наличии генетической предрасположенности. Антигенная активность тканей желудочно-кишечного тракта возрастает при действии различных патогенных агентов — вирусов, бактерий, паразитов, других инфекционных микроорганизмов, токсинов, лекарственных препаратов, наркотических средств, некоторых пищевых белков. Применение лекарственных препаратов вызывает изменение клеточных мембран, образование антител к лекарственным препаратам, антигенам клеточных мембран, формирование иммунных комплексов и др. Иммунные комплексы индуцируют активацию комплемента, фагоцитоза, развитие воспалительных реакций. В результате токсического или метаболического воздействия алкоголя и других соединений образуются новые антигенные структуры на поверхности клеток, в частности гепатоцитов. Аналогичная картина наблюдается при действии вирусов, способствующих возникновению неоантигенов, вирусассоциированных антигенов, имеющих как общие свойства с нативными тканями желудочно-кишечного тракта, так и отличающиеся от них [Smith C. et al., 1980].

Ряд авторов высказываются о наличии общих антигенных детерминант между некоторыми бактериями и компонентами тканей желудочно-кишечного тракта. Эта общность антигенных свойств имеет значение для поддержания биологического симбиоза, однако его нарушение под действием различных экзогенных факторов способствует развитию иммунопатологических процессов, аутоенсибилизации.

### АНТИТЕЛА

**Антибактериальные и антивирусные антитела.** Существенное значение в формировании гипериммуноглобулинемии, наблюдающейся при ряде заболеваний органов пищева-



варения, имеет стимуляция гетерологичными антигенами — бактериями, токсинами, вирусами, другими инфекционными агентами, пищевыми белками, лекарственными препаратами, постоянно присутствующими в желудочно-кишечном тракте.

При заболеваниях органов пищеварения с помощью реакции агглютинации, связывания компонента, преципитации, иммуофлюоресценции, моноклональных антител, иммуоферментного, радиоиммунного и других методов обнаружены антитела к различным антигенам [Pierce N., 1978; Auer I. et al., 1983].

Повышение уровня антибактериальных антител, преимущественно агглютининов, отмечено при активном хроническом гепатите, циррозе печени. Так, у 9—21 % больных с различными формами цирроза выявляются агглютинирующие антитела к антигенам кишечной палочки в разведениях 1 : 16—1 : 200 и выше, в то время как положительные результаты реакции получены лишь у 1—1,4 % здоровых людей. Антибактериальные антитела относятся к классам IgG и IgM. При алкогольных поражениях печени высокий уровень антибактериальных антител, в том числе к антигенам кишечной палочки, коррелирует с увеличенной концентрацией IgA [Staun-Olsen P. et al., 1983].

При болезни Крона и язвенном колите обнаруживаются антитела к эндотоксинам грамотрицательных бактерий, липиду A [Kruis W. et al., 1984]. С помощью реакции агглютинации при указанных заболеваниях в 34—64 % случаев выявлены также антитела к антигенам кишечной палочки, анаэробной кокковой грамположительной флоры [Auer I., 1983]. Обнаружение агглютининов указывает на хроническое воспалительное заболевание кишечника, хотя не позволяет четко дифференцировать болезнь Крона от язвенного колита. Большинство исследователей отрицают непосредственное патогенетическое действие противобактериальных антител. Вместе с тем, по мнению отдельных авторов, изменение реактивности к эндотоксинам может иметь определенное значение при хронических воспалительных процессах в кишечнике, а также алкогольном циррозе печени.

Появление антибактериальных антител в сыворотке больных с хроническими болезнями кишечника может быть связано с изменениями его микрофлоры, дисбактериозом. При ряде болезней кишечника, печени и других органов пищеварения наблюдается повышение не только антибактериальных, но и антивирусных антител (к антигенам вирусов кори, коревой краснухи, цитомегаловируса и др.). Тит-



ры антител колеблются в довольно широких пределах (1:10—1:5120). Антивирусные антитела относятся в основном к классам IgG и IgM. Однако прямой зависимости между содержанием сывороточных иммуноглобулинов и противовирусных антител не отмечается. Противовирусные антитела класса IgG и IgM, в частности к вирусу простого герпеса, обнаружены в сыворотке больных с язвенной болезнью 12-перстной кишки в период ее обострения [Rand K. et al., 1983].

Повышение содержания противобактериальных и противовирусных антител при болезнях органов пищеварения можно объяснить продолжительным и интенсивным антигенным раздражением. В качестве такового могут выступать инфекционные микроорганизмы (бактерии, вирусы гепатита В, ни А, ни В, инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирус и др.), антигены тканей желудочно-кишечного тракта, инфицированные вирусами либо измененные под влиянием токсических агентов, лекарственных препаратов.

В физиологических условиях интактная печень, прежде всего клетки Купфера, секвестрируют, инактивируют бактерии, поступающие из воротной вены, защищая тем самым организм от сенсибилизирующего и токсического их действия. При нарушении функциональной способности печени, повреждении клеток Купфера обезвреживание бактерий нередко снижается, их антигенная активность возрастает. Повышенный синтез антибактериальных антител при повреждении печени, по-видимому, носит вторичный характер. Кроме того, при нарушении циркуляции некоторые микроорганизмы кишечника или их антигенные компоненты после абсорбции из пищеварительного тракта, минуя поврежденную печень, оказывают непосредственное воздействие на иммунокомпетентные клетки селезенки и лимфатической ткани кишечника, вызывая поликлональную стимуляцию В-лимфоцитов и образование антител [Fischer D., Paraf A., 1980].

Гипериммуноглобулинемия, увеличенная продукция антител, может возникать в результате нарушения функциональной активности иммунной системы организма, в частности иммунорегуляторных клеток-супрессоров, хелперов. Последнее может быть обусловлено генетическими либо инфекционно-токсическими факторами.

Антитела к антигенам пищевых белков. Хронические болезни органов пищеварения в ряде случаев сопровождаются появлением в циркулирующей крови антител, реагирую-



щих с антигенами пищевых белков, гликопротеидами, содержащимися в молоке, яйцах, рыбе, цитрусовых, шоколаде и других пищевых продуктах. Так, при болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, целиакии и других патологических процессах выявлены в 44—94 % случаев антитела к казеину, лактоглобулину, овальбумину, глютену. Антитела к пищевым аллергенам относятся в основном к классам IgE, IgA, IgG<sub>4</sub> и опосредуют реактивный тип гиперчувствительности. Взаимодействие антител со специфическим пищевым аллергеном в присутствии C3a- и C5a-компонентов комплемента (анафилатоксинов) вызывает дегрануляцию тучных клеток, расположенных в слизистой оболочке кишечника, а также высвобождение гистамина базофилами. Аллергические антитела к пищевым продуктам принимают участие в патогенезе пищевой аллергии, целиакии, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, гиперэозинофильного гастроэнтерита и др. Вместе с тем их появление можно рассматривать как эпифеномен, связанный с поражением слизистой оболочки кишечника. Определение антител к пищевым продуктам в динамике имеет важное значение в диагностике, оценке эффективности проводимой терапии и прогнозе указанных заболеваний.

**Антитканевые антитела.** Поскольку определяющее значение в иммунопатологии принадлежит специфическому взаимодействию антигена с антителами или эффекторными Т-лимфоцитами, естественно, наибольший интерес представляет вопрос о продукции антител к антигенам тканей и клеток желудочно-кишечного тракта. Одним из возможных стимулов антителообразования является повреждение органов пищеварения, возникающее при действии инфекционно-токсических агентов и сопровождающееся повышением их антигенной активности.

При хронических болезнях органов пищеварения обнаруживаются антитела к антигенам различных тканей желудочно-кишечного тракта. Антигенный спектр включает суммарные антигены ткани печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка, тонкой и толстой кишки, их различные фракции, субклеточные структуры мембраны, цитоплазмы, ядра и др. [Amoroso P. et al., 1980; Anthony R., Mac Sween R., 1983].

Хронические болезни печени сопровождаются образованием антител, реагирующих с антигенами мембран, цитоплазмы и ядра гепатоцитов. Антитела к антигенам мембраны гепатоцитов, относящиеся преимущественно к IgG, ме-



тодом иммунофлюоресценции выявлены при хронических болезнях печени различной этнологии. Чаще они определяются при HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном, реже — при HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивном активном хроническом гепатите, различных формах цирроза печени [Уйбо Р. М., Крун К. Ю., 1982; Frazer J. et al., 1983; Anthony R., Mac Sween R., 1983].

У больных с алкогольными поражениями печени выявлены антитела к антигенам мембраны, цитоплазмы, ядра гепатоцитов, а также к галакту, относящиеся к IgA и IgG.

Антитела к антигенам поджелудочной железы методом иммунофлюоресценции обнаружены примерно у 1/3 больных панкреатитом в виде гранулярного свечения цитоплазмы ацинарных клеток. Сыворотки больных панкреатитом вызвали флюоресценцию срезов поджелудочной железы, в то время как свечение ткани щитовидной железы и желудка человека отсутствовало, что подтверждает органную специфичность антител к антигенам поджелудочной железы. Флюоресценция исчезала после сорбции сыворотки го-могенатом и микросомальной фракцией и не менялась после сорбции другими фракциями поджелудочной железы [Lendrum R., Walker C., 1975]. Эти данные позволяют заключить, что антигенная активность ткани поджелудочной железы связана в первую очередь с ее микросомальной фракцией. Кроме того, примерно у 50 % больных панкреатитом определяются антитела к трипсину и инсулину. Следует отметить, что антитела к антигенам поджелудочной железы встречаются в ряде случаев при хронических болезнях печени, синдроме Сьегрена, полиартрите и др.

Комплементсвязывающие антитела, реагирующие с го-могенатами слизистой оболочки желудка, антитела к антигенам париетальных клеток были обнаружены в сыворотке крови больных хроническим гастритом и пернициозной анемией. Антитела к антигенам париетальных клеток желудка, обладающие выраженной органной специфичностью, принадлежат преимущественно к IgG. Чаще всего антитела к антигенам париетальных клеток обнаруживаются при пернициозной анемии (у 70—90 % больных), реже — при атрофическом гастрите. Этот вид антител может встречаться и у здоровых людей старше 50 лет, особенно у женщин, а также у 20—30 % больных первичным билиарным циррозом, синдромом Сьегрена и др.

Образование антител к антигенам париетальных клеток, по-видимому, связано с иммуногенной активностью микросомальных антигенов, высвобождаемых из поврежденных



париетальных клеток, срывом иммунологической толерантности. Предполагается, что антитела к антигенам париетальных клеток желудка могут играть определенную роль в развитии и течении атрофического гастрита. Эта точка зрения получила экспериментальное подтверждение. При внутривенном введении сыворотки кроликов, содержащей антитела к антигенам париетальных клеток, собакам у последних развивался атрофический гастрит, снижалась или полностью прекращалась секреция соляной кислоты. У крыс, которым в течение 6—8 нед вводили сывороточные антитела к антигенам париетальных клеток наблюдалась атрофия слизистой оболочки желудка, уменьшалось число париетальных клеток, снижалась продукция соляной кислоты.

Присутствие в сыворотке крови антител к антигенам париетальных клеток желудка, как правило, связано с наличием хронического атрофического гастрита, поэтому их обнаружение может иметь существенное значение в его диагностике.

При язвенной болезни желудка в сыворотке больных обнаружены антитела, реагирующие с водорастворимыми белками измененной ткани желудка в реакции двойной иммунодиффузии. Кроме того, у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки определяются антитела к гастринсекретирующим клеткам, а также к гормонам — секретину, панкреозимину, пентагастрину и др.

Антитела к антигенам кишечного эпителия обнаружены при болезни Крона, язвенном колите, целиакии [Hibi T. et al., 1983]. Они относятся к классу IgG, фиксируют комплемент, реагируют с антигенами тонкой и толстой кишки, но не реагируют с антигенами тканей желудка, пищевода, прямой кишки. У больных хронической рецидивирующей, непрерывнотекущей и острой формами неспецифического язвенного колита определяются циркулирующие в крови антитела к поверхностным антигенам эпителиальных клеток толстой кишки [Das Kiron M. et al., 1978]. Фиксированные на слизистой оболочке дистального отдела толстой кишки антитела класса IgG выявлены у 85 % больных с хронической непрерывнотекущей и у 70 % больных с острой формой неспецифического язвенного колита.

Развитие кишечного дисбактериоза сопровождается появлением циркулирующих антител не только к бактериальным антигенам, но и к ткани тонкой, толстой кишки. Частота обнаружения и концентрация антител определяются степенью выраженности дисбактериоза [Журов Н. А., Гусаров А. И., 1980].



Тканевые антитела при болезнях органов пищеварения возникают, по всей вероятности вторично, в ответ на повреждение тканей инфекционно-токсическими агентами. Концентрация и частота обнаружения противотканевых антител зависят от тяжести и распространенности воспалительного процесса, наличия осложнений.

В отношении биологической роли противотканевых антител высказывается предположение, что они могут оказывать повреждающий эффект на соответствующие структуры гепатоцитов, эпителия желчных канальцев, тонкой, толстой кишки и др. Антитела могут вызывать деструкцию специализированных клеток путем лизиса, зависящего от комплемента, опосредованного К-клетками, фагоцитоза. Кроме того, антитела к поверхностным антигенам клеток способны изменять функции последних, ингибировать, блокировать их рецепторы. Цитотоксические антитела могут циркулировать в крови в составе иммунных комплексов либо фиксироваться на клетках-мишенях, вызывая их повреждение.

Защитная функция противотканевых антител проявляется инактивацией и элиминацией антигенов, способствующих сохранению структурной и функциональной целостности организма, белкового постоянства внутренней среды. Кроме того, некоторые сывороточные антитела могут быть гуморальными «спутниками» аллергизации организма, неспецифическим «отражением» деструкции клеток тканей желудочно-кишечного тракта при действии инфекционно-токсических агентов.

### АУТОАНТИТЕЛА

Хронические болезни органов пищеварения сопровождаются образованием антител, направленных не только против экзогенных, но и аутологичных антигенов — гепатоцитов, эпителия желчных канальцев, тонкой и толстой кишки, париетальных клеток слизистой оболочки желудка, субклеточных структур, а также белков сыворотки крови альбумина, глобулина, ферментов, гормонов и др.

Для исследования противотканевых антител используют следующие методы: иммунофлюоресцентный, иммуноферментный (определяющие локализацию, топографию антигенов, их распределение в клетках тканей желудочно-кишечного тракта), радиоиммунный, методы преципитации, двойной иммунодиффузии Оухтерлони (выявляющие антитела к растворимым антигенам), реакции связывания комп-



лемента, гемагглютинации, метод моноклональных антител и др.

**Антиядерные антитела.** В настоящее время описано около 20 типов противоядерных антител, среди которых встречаются органоспецифические, реагирующие с ядрами гепатоцитов, вилочковой железы, селезенки и других органов и тканей, а также гранулоцитоспецифические [Busch R. et al., 1979; Nielsen H. et al., 1983].

Антинуклеарные антитела относятся преимущественно к IgG (около 50 %), к IgM (около 20 %) и к IgA (около 2 %), а также к смешанному типу. Активностью антинуклеарных антител обладают 2—33 % общего сывороточного IgG, 19—26 % противоядерных антител связывают комплемент. При хронических болезнях органов пищеварения часто выявляются антинуклеарные антитела, направленные против различных компонентов ядра — ДНК, РНК, рибонуклеопротеинов, гистонов, экстрагируемых антигенов и др. Синтез антител к антигенным структурам ядра обусловлен иммунным ответом на действие указанных антигенов, высвобождающихся при деструкции различных клеток. Поскольку деструкция клеток происходит и в физиологических условиях, антинуклеарные антитела в низких титрах определяются и у здоровых лиц, чаще у женщин, причем с возрастом их содержание может несколько увеличиваться.

Методом иммунофлюоресценции выявляются различные типы свечения ядра клеток: крапчатый или пятнистый, ядрышковый или пуклеолярный, кольцевидный или периферический, гомогенный. Указанные типы свечения соответствуют различным видам антител. В частности, крапчатый тип свечения связан с растворимыми ядерными антигенами. При этом следует учитывать интенсивность свечения, разведение сыворотки. У 2—8 % здоровых лиц встречается пятнистый тип слабо выраженного свечения в разведении сыворотки 1 : 10—1 : 20. Гомогенное свечение характерно для видовонеспецифических антинуклеарных антител [Jonathan B. et al., 1979].

Антинуклеарные антитела регулярно обнаруживаются при болезнях соединительной ткани — системной красной волчанке, ревматоидном артрите, склеродермии. При заболеваниях органов пищеварения наиболее часто антинуклеарные антитела встречаются у больных хроническим активным гепатитом (в 25—80 %), при этом титр антинуклеарных антител колеблется в пределах 1 : 50—1 : 1024 и выше. Хронический активный гепатит сопровождается циркуляцией в крови антител к различным ядерным антигенам, в том чис-





Рис. 18. Специфическое свечение ядерного вещества и цитоплазмы гепатоцитов больного хроническим активным гепатитом. Метод прямой иммунофлюоресценции Кунса.

ле и к одно- и двуспиральной ДНК. Последние, по-видимому, могут иметь значение в патогенезе данного заболевания. Циркуляция антиядерных антител может быть длительной и транзиторной. Наиболее постоянно и в высоком титре антинуклеарные антитела определяются при HBs-антигенсеронегативном хроническом активном гепатите, особенно при его аутоиммунной форме, значительно реже — при холестатических, алкогольных поражениях печени, у больных гепатитом и циррозом с персистенцией HBs-антигена [Russo R. et al., 1980].

В наших исследованиях для определения антинуклеарных антител методом прямой и непрямой иммунофлюоресценции были использованы гранулоциты периферической крови, отпечатки и срезы биоптата печени больных, а также печени, селезенки интактной крысы (рис. 18). При этом было отмечено несколько типов свечения клеточных ядер: крапчатый, ядрышковый, периферический, гомогенный. При хронических заболеваниях печени преобладают ядрышковый, пятнистый и гомогенный типы свечения ядра. Наиболее постоянно (в 65 % случаев) противоядерные антитела выявлялись при хроническом активном HBs-антиген-



серонегативном гепатите в среднем титре 1:160. Довольно часто они определялись при первичном билиарном циррозе, хроническом холестатическом гепатите (в 50 % случаев; средний титр 1:40), реже — при хронических активных поражениях печени вирусной и алкогольной природы (в 12—26 % случаев; титр не превышал 1:40) [Логинов А. С. и др., 1980; Gluud C., Tage-Jensen U., 1983; Kurki P. et al., 1984].

Лишь в единичных сообщениях приводятся данные о выявлении антинуклеарных антител при заболеваниях желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка, 12-перстной, тонкой и толстой кишки. Так, при болезни Крона и язвенном колите органонеспецифические антитела обнаруживались редко, гранулоцитоспецифические антитела при язвенном колите выявлены в 25 % случаев, а при болезни Крона — в 3 % случаев. Оба типа антител относятся в основном к IgG, не обладают способностью фиксировать комплемент. Между типом и концентрацией антинуклеарных антител, с одной стороны, полом, возрастом больных, продолжительностью заболевания, степенью активности и локализацией процесса — с другой, четкой связи обнаружить не удается.

Повышенный синтез антител может быть обусловлен нарушением функциональной активности иммунной системы и срывом толерантности к ядерным антигенам в результате вирусных инфекций, а также генетической предрасположенностью. Однако вопросы, касающиеся происхождения ядерных антигенов и причин повышенного образования антител к ним, в настоящее время окончательно не решены.

В отношении патогенетической роли антинуклеарных антител нет единого мнения. Многие исследователи рассматривают их как вторичные по отношению к заболеваниям органов пищеварения, как своего рода эпифеномен сложных процессов с участием иммунных комплексов. Каких-либо особенностей клинического течения заболевания, влияния иммунокорригирующей терапии в зависимости от наличия или отсутствия противоядерных антител выявить не удается. Ремиссия, прогрессирование, продолжительность заболевания, летальный исход не зависят от наличия аутоантител, в частности антинуклеарных антител. Вместе с тем нельзя исключить, что антинуклеарные антитела могут образовывать с ядерными антигенами комплексы, оказывающие токсическое, повреждающее действие на клетки и ткани, поддерживающие воспалительный процесс [Berg P., 1982]. Прогноз у больных с высокой концентра-



цией противоядерных антител в сыворотке менее благоприятен.

Обнаружение антинуклеарных антител имеет определенное значение в диагностике хронического активного гепатита, свидетельствует о прогрессировании заболевания, выраженной деструкции клеток.

**Аутоантитела к антигенным структурам цитоплазмы.**

**Антигладкомышечные антитела.** Аутоантигенной активностью обладают различные структуры и биохимические компоненты цитоплазмы: сократительные белки гладкой мускулатуры, митохондрии, рибосомы, микросомы, лизосомы и др.

Антитела, направленные против сократительных белков гладкой мускулатуры, при хронических заболеваниях органов пищеварения встречаются реже, чем антинуклеарные. В настоящее время для их обнаружения используется не только метод иммуофлюоресценции, но и ауторадиографии, двойной иммунодиффузии и др. Гладкомышечные антитела не обладают органной и видовой специфичностью. В большинстве случаев они относятся к IgG, реже — к IgM. Наиболее регулярно и в максимальном титре они выявляются при хроническом активном гепатите и рассматриваются как маркеры его аутоиммунных форм [Насонов Е. Л. и др., 1980]. Однако появление гладкомышечных антител в низких титрах отмечено при остром вирусном гепатите, а также и при других заболеваниях, не связанных с поражением печени, в частности при вирусных инфекциях (корь, оспа, паротит, инфекционный мононуклеоз), ревматоидном артрите, синдроме Сьегрена, язвенном колите и др. Диагностический титр гладкомышечных антител при хроническом активном гепатите — 1:80 и выше. Высокие титры гладкомышечных антител выявляются в основном у женщин молодого возраста с HLA-B8-фенотипом, выраженной клинической и биохимической активностью.

Частота обнаружения и содержание аутоантител зависят от иммунодепрессантной терапии, способствующей снижению их концентрации.

В проводимых нами исследованиях в качестве тест-объекта для изучения антител к антигенам гладкой мускулатуры были использованы свежемороженые срезы желудка и почки крысы. При инкубации исследуемой сыворотки больных хроническими заболеваниями органов пищеварения со срезами отмечалось яркое свечение мышечных волокон желудка, а также гломерулярной мембраны, стенок почечных сосудов (рис. 19). Антитела к антигенам



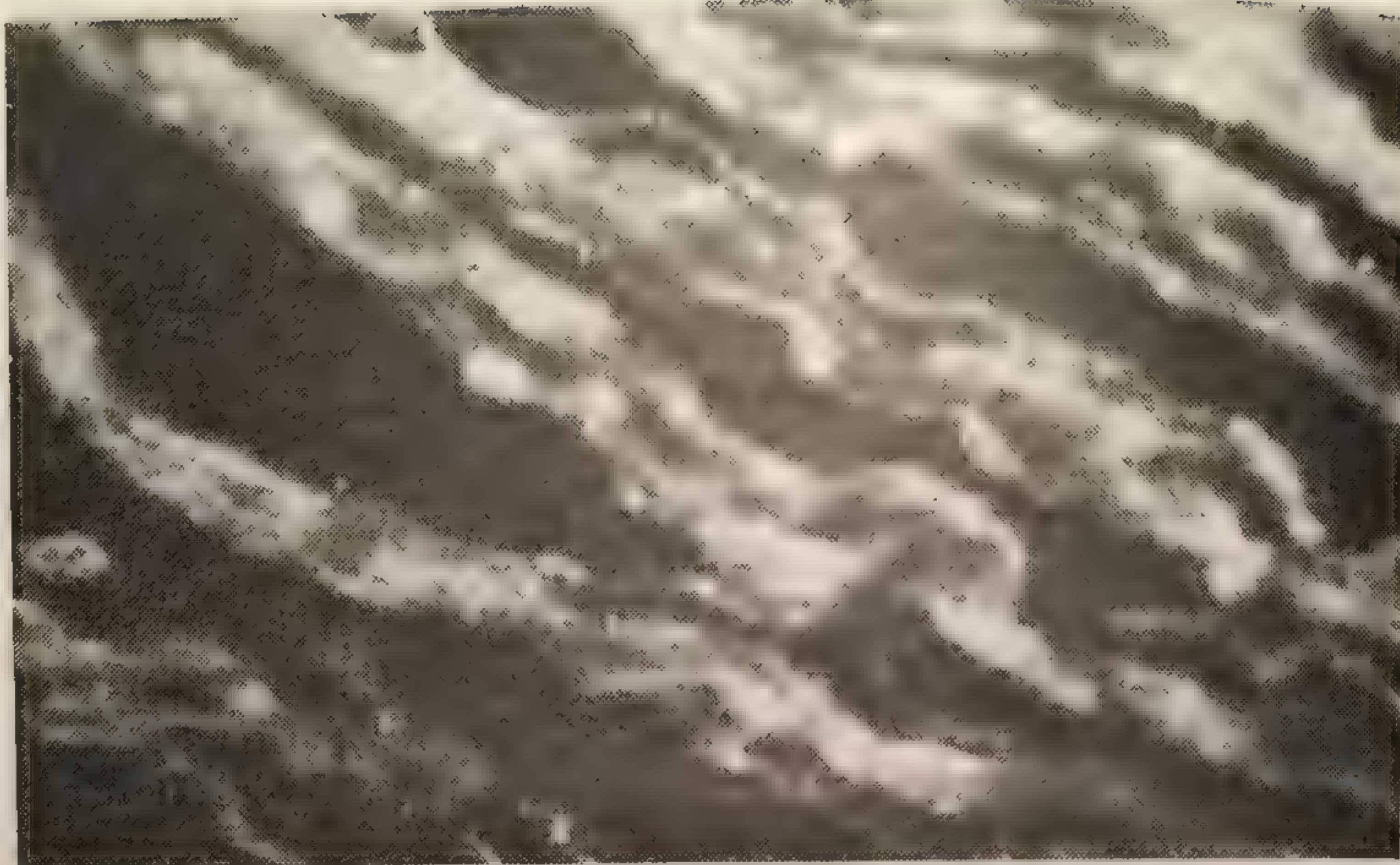


Рис. 19. Специфическое свечение гладкомышечных волокон желудка крысы при обработке среза сывороткой крови больного хроническим активным гепатитом. Метод непрямой иммунофлюоресценции Кунса.

гладких мышц определялись у 85 % больных с аутоиммунной формой хронического активного гепатита (средний титр 1 : 160). У больных с хроническими поражениями печени вирусной природы и персистенцией антигена вирусного гепатита В гладкомышечные антитела выявлялись реже (в 17 % случаев; средний титр 1 : 20) по сравнению с НВ<sub>s</sub>-антигенсеронегативной формой. При хронических холестатических и алкогольных поражениях печени гладкомышечные антитела выявляются у 28 и 12 % больных соответственно в невысоких титрах. Примерно у одной трети больных гладкомышечные антитела обнаруживаются одновременно с антиядерными.

По данным ряда авторов, при хронических воспалительных заболеваниях желчного пузыря, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, желудка, тонкой и толстой кишки гладкомышечные антитела определяются у 8—24 % больных в титре, не превышающем 1 : 20.

Антигенная активность сократительных белков клеток связана прежде всего с актином.

При хронических заболеваниях печени выявлено несколько типов гладкомышечных антител, относящихся к разным классам иммуноглобулинов и реагирующих с антигенами сократительных белков цитоплазмы различной специ-



фичности. Они вызывают свечение почечных клубочков, сосудов и др. В сыворотках больных хроническим активным гепатитом большинство антител к актину относятся к IgG. Они характерны для аутоиммунной формы гепатита, реагируют с микрофиламентами. К IgM относятся в основном гладкомышечные антитела при первичном билиарном циррозе и хроническом холестатическом гепатите [Kurki R. et al., 1980]. При хроническом гепатите вирусной этиологии гладкомышечные антитела также относятся к IgM, но реагируют с интермединальными филаментами. Их уровень возрастает при непосредственном действии вируса гепатита В. Таким образом, IgM-антитела реагируют с разными антигенами гладкой мускулатуры и отличаются по антигенспецифической направленности от IgG-антител.

Причины появления гладкомышечных антител окончательно не установлены. В ряде сообщений отмечено, что сыворотки больных хроническим активным гепатитом, содержащие гладкомышечные антитела, вызывают иммунофлюоресценцию гепатоцитов и могут реагировать с внутриклеточными антигенами сократительных белков и актиноподобным компонентом мембраны гепатоцитов [Diederichsen H., Andersen J., 1977]. Эти данные позволяют предположить, что ключевым процессом, лежащим в основе образования гладкомышечных антител при хроническом активном гепатите, является клеточная деструкция, в результате чего антигены контрактильных белков локализуются на поверхности гепатоцитов.

Сами гладкомышечные антитела, по-видимому, не обладают цитотоксическим эффектом, а скорее всего являются индикаторами клеточной деструкции. Вместе с тем увеличенная циркуляция гладкомышечных антител при хроническом гепатите может служить показателем активности патологического процесса, деструкции клеток и интенсивности аутоиммунных реакций.

Антимитохондриальные антитела при хронических заболеваниях органов пищеварения выявляются значительно реже, чем гладкомышечные и антинуклеарные. Для выявления антимитохондриальных антител применяются иммунофлюоресцентный, иммуноферментный, радиоиммунный методы, реакция связывания комплемента и др. Впервые они были обнаружены J. Walker и соавт. (1965) в сыворотке крови больных первичным билиарным циррозом. С помощью метода непрямой иммунофлюоресценции авторы наблюдали яркое свечение проксимальных канальцев почки интактной крысы, содержащих митохондрии, при об-



работке их сыворотками больных. Наиболее постоянно антимитохондриальные антитела обнаруживаются при первичном билиарном циррозе, в то время как при вторичном билиарном циррозе, механической желтухе они выявляются лишь в единичных случаях. В настоящее время данные антитела служат маркерами внутрипеченочного холестаза [Richer G., Viallet A., 1974; Berg P. et al., 1982].

Вместе с тем исследования последних лет показали, что эти антитела не являются строго специфичными для первичного билиарного цирроза. По данным ряда авторов, антимитохондриальные антитела выявлены у 5—35 % больных лекарственным, хроническим активным гепатитом, циррозом печени, механической желтухой, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, синдромом Сьегрена, фиброзным альвеолитом, герпетическим дерматитом, саркоидозом и другими заболеваниями.

Титр антимитохондриальных антител при первичном билиарном циррозе в зависимости от применяемых методов исследования составляет 1:20—1:5000 и выше. Антимитохондриальные антитела относятся к классам IgG и IgM.

Используя метод иммунофлюоресценции, мы наблюдали яркое свечение проксимальных отделов канальцев коркового слоя почки и париетальных клеток фундального отдела желудка intactной крысы при обработке срезов сыворотками больных, содержащих антитела к митохондриям (рис. 20). Антитела к митохондриям (средний титр 1:160) выявлялись в сыворотках 83 % больных первичным билиарным циррозом, у 44 % больных хроническим холестатическим гепатитом (средний титр 1:40), у 55 % больных циррозом печени с холестатическим компонентом (средний титр 1:20). При вторичном билиарном циррозе, механической желтухе антитела к митохондриям определялись крайне редко [Логинов А. С. и др., 1980; Berg P., 1982].

Антитела к митохондриям определяются не только в цельной сыворотке, но и во фракциях IgM и IgG, выделенных на колонке с сефадексом G-200. Поскольку прогревание сывороток снижает, но не устраняет полностью свечение клеток, можно заключить, что антимитохондриальные антитела связаны как с термолабильными, так и с термостабильными иммуноглобулинами.

Антимитохондриальные антитела неоднородны [Storch W. et al., 1981]. Сыворотка больных первичным билиарным циррозом вызывает флюоресценцию проксимальных канальцев почки, желчных протоков, париетальных клеток слизистой оболочки желудка, цитоплазмы клеток поджелу-

Рис. 20. Специфическое свечение канальцев коркового слоя почки и париетальных клеток фундального отдела желудка intactной крысы при обработке срезов сыворотками больных первичным билиарным циррозом.

Рис. 21. Специфическое свечение канальцев коркового слоя почки и париетальных клеток фундального отдела желудка intactной крысы при обработке срезов сывороткой больного вторичным билиарным циррозом.



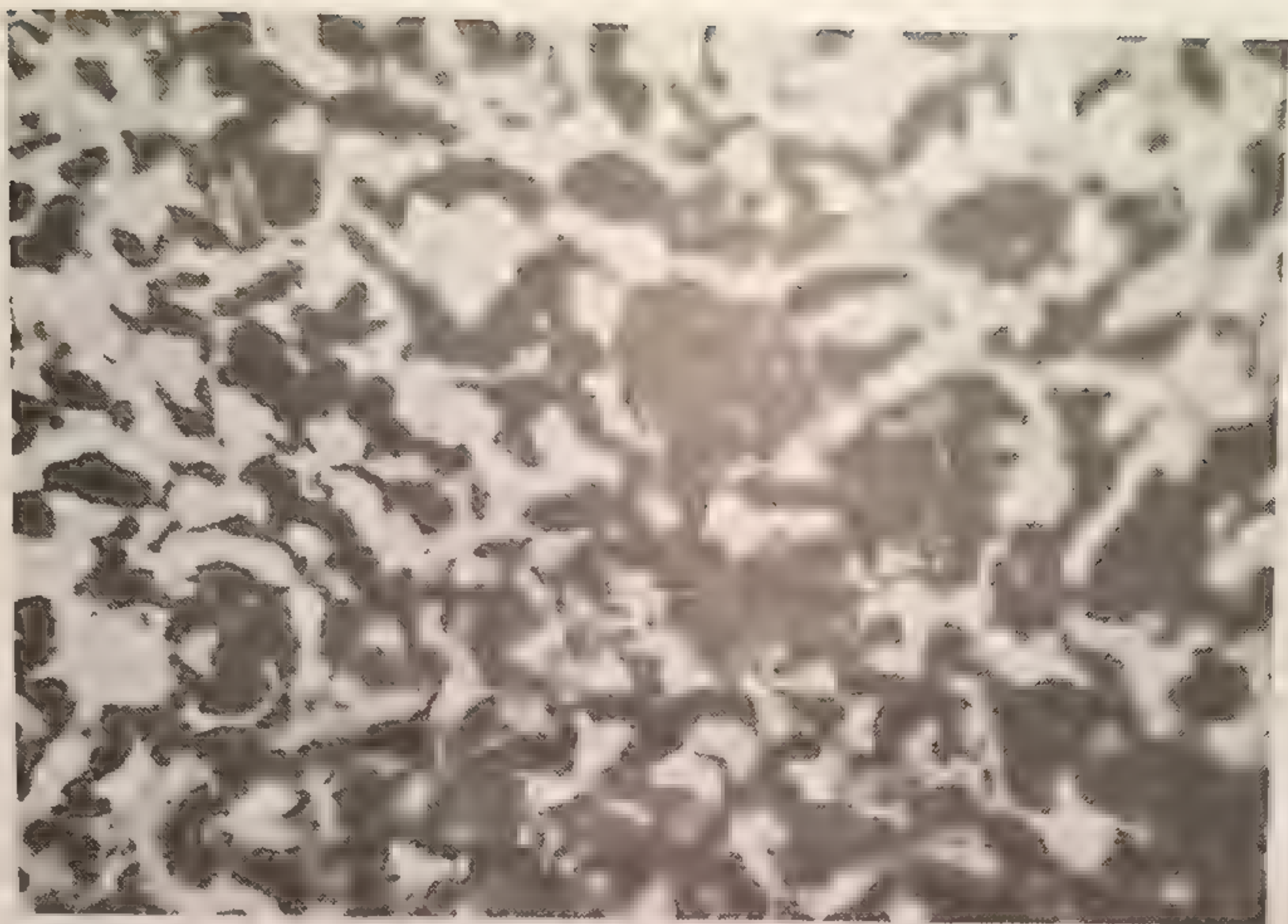


Рис. 20. Специфическое свечение проксимальных отделов канальцев коркового слоя почки крысы при обработке среза сывороткой крови больной первичным биллярным циррозом. Метод непрямой иммунофлюоресценции Кунса.

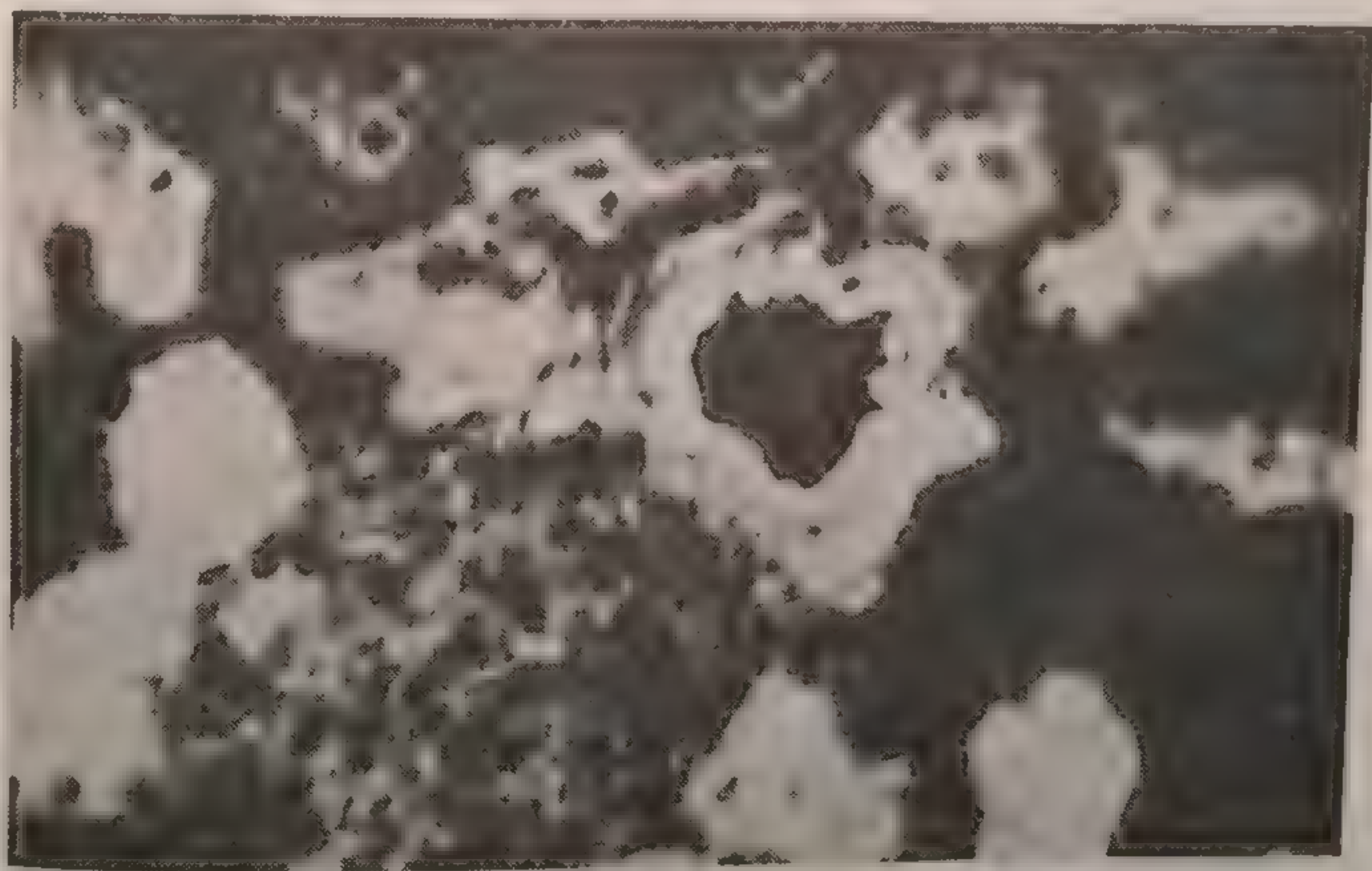


Рис. 21. Специфическое свечение сосудистой стенки крысы при обработке сывороткой крови больной первичным биллярным циррозом. Метод непрямой иммунофлюоресценции Кунса.



дочной железы, щитовидной железы, сосудистой стенки и др. (рис. 21). В настоящее время описано около 10 типов антител к различным антигенным структурам митохондрий (М). Для первичного билиарного цирроза характерны антитела к митохондриям, реагирующие с липопротеидом М-2 и М-4 внутренней мембраны митохондрий [Berg P., 1982]. При токсическом, лекарственном холестатическом гепатите антитела реагируют с антигенами М-6, М-9, при хроническом гепатите — М-4, М-7 [Homberg J. et al., 1982; Storch W., 1983]. Антигены митохондрий являются липопротеидами с молекулярной массой 12 000 и выше. Митохондриальные структуры печени, тонкой кишки, почки и др. имеют общие антигенные свойства, т. е. являются органо-неспецифическими. Вместе с тем в отдельных сообщениях авторы наблюдали появление митохондриальных антител, специфичных для печени.

Заслуживает внимания предположение, согласно которому внутренние мембраны митохондрий имеют структурное сходство с оболочкой некоторых инфекционных микроорганизмов — вирусов, бактерий. Образующиеся к последним антитела могут перекрестно реагировать с антигенами митохондрий.

Большинство исследователей подчеркивают отсутствие корреляции титра антимитохондриальных антител с активностью и продолжительностью заболевания и отрицают их непосредственное участие в патогенезе первичного билиарного цирроза.

Таким образом, обнаружение антимитохондриальных антител при хронических заболеваниях органов пищеварения имеет определенное значение для диагностики первичного билиарного цирроза, а также в известной мере служит отражением интенсивности деструктивных процессов в тканях (рис. 22).

**Антитела к микросомам.** К тканевым цитоплазматическим аутоантигенам относятся микросомальные антигены. Они нередко циркулируют в сыворотке больных хроническим гепатитом и циррозом печени с выраженной активностью процесса независимо от этнологического фактора и персистенции НВ<sub>s</sub>-антигена. Для образования иммуногенного микросомального антигена необходима продолжительная деструкция тканей под влиянием различных патогенных агентов, в том числе вирусной инфекции. Микросомальные антитела по сравнению с другими аутоантителами определяются лишь 0,4—13 % у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения.

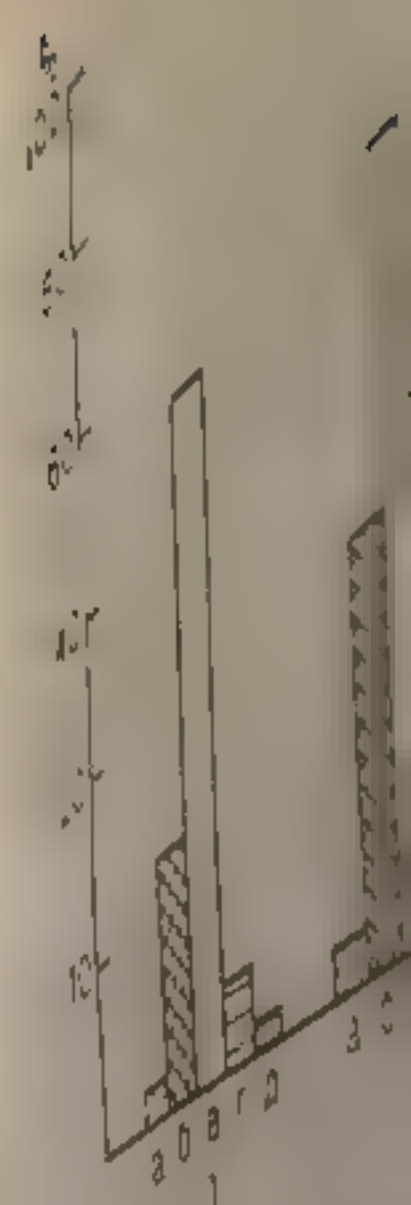


Рис. 22. Аутоантитела. По оси абсцисс: 1 — хронический активный гепатит, 2 — активный цирроз, 3 — первичный билиарный цирроз, 4 — антитела к гладким мышцам, 5 — антитела к альфа-фетопrotein, 6 — число больных.

Антитела  
лезаниях печени  
антитела к цито  
действуют с РН  
истода иммунно  
гранулярное св  
клеток желудк  
и др. Чаше  
хроническом  
вичном билиа  
гольных забо  
в 4 °С. Рибосо  
разом у НВ<sub>s</sub>  
нам компо  
релирует в н  
нуклеарных,  
антител. В  
ми в клини  
признаками  
не удаётся  
наческих за  
возможно, с  
шений [Ger



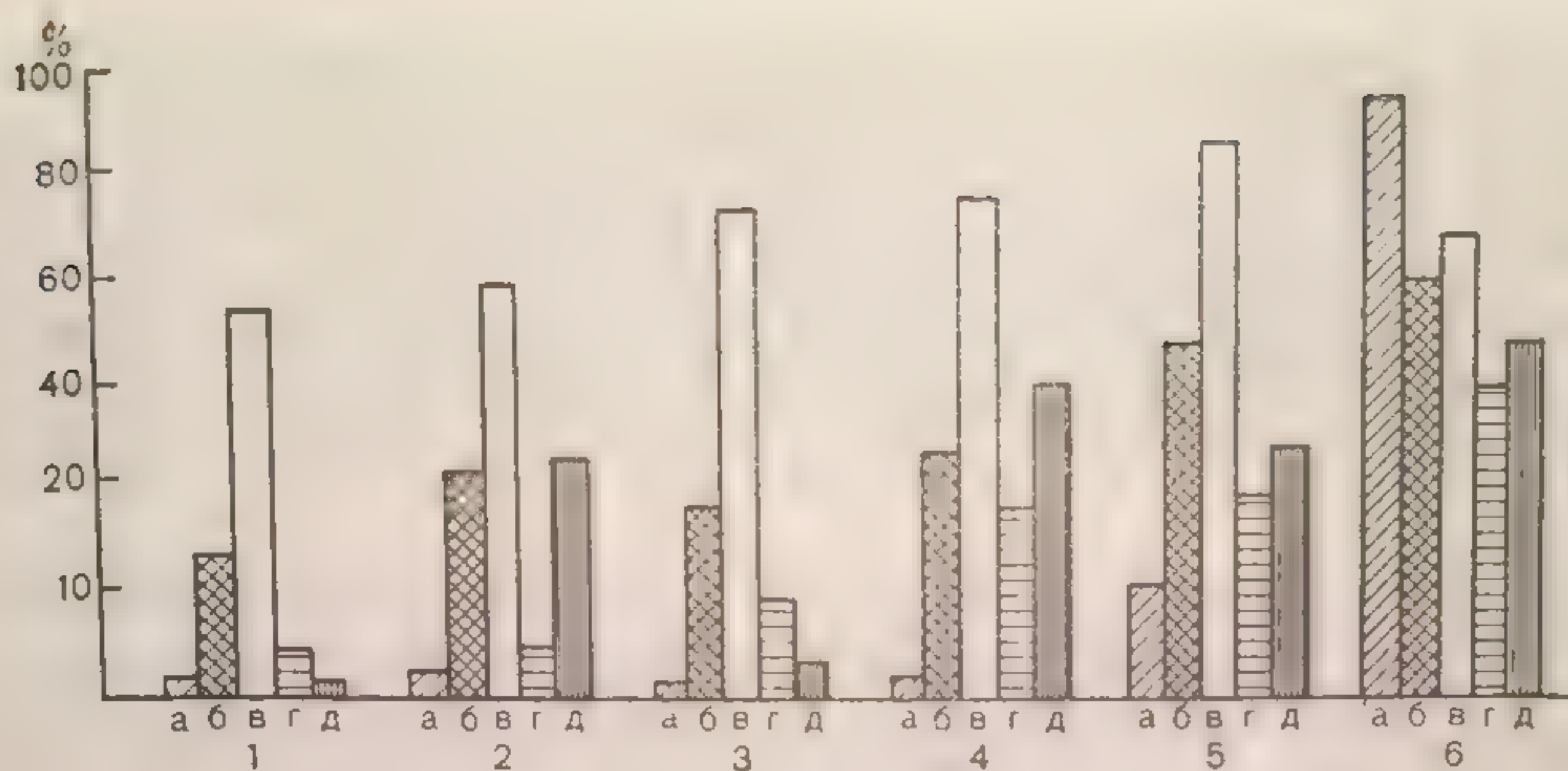


Рис. 22. Аутоантитела при хронических заболеваниях печени.

По оси абсцисс: 1— хронический активный гепатит HB<sub>s</sub>Ag+, 2— хронический активный гепатит HB<sub>s</sub>Ag-, 3 — активный цирроз печени HB<sub>s</sub>Ag+, 4 — активный цирроз печени HB<sub>s</sub>Ag-, 5 — аутоиммунный гепатит, 6 — первичный билиарный цирроз; а — антитела к митохондриям, б — антитела к гладкой мускулатуре, в — антитела к антигенам ядра, г — антитела к альбумину, д — антитела к γ-глобулину; по оси ординат — число больных.

Антитела к рибосомам. При хронических заболеваниях печени примерно в 15—20 % случаев выявляются антитела к цитоплазматическим рибосомам. Они взаимодействуют с РНК и белком рибосом, при использовании метода иммунофлюоресценции обуславливают интенсивное гранулярное свечение цитоплазмы гепатоцитов, главных клеток желудка, секреторных клеток поджелудочной железы и др. Чаше рибосомальные антитела определяются при хроническом активном гепатите (в 30 % случаев), при первичном билиарном циррозе (в 36 % случаев), при алкогольных заболеваниях печени их содержание определяется в 4 %. Рибосомальные антитела циркулируют главным образом у HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативных больных с аутоиммунным компонентом. Содержание антител к рибосомам коррелирует в исследуемых сыворотках с концентрацией антинуклеарных, антимитохондриальных, гладкомышечных аутоантител. Взаимосвязи между рибосомальными антителами и клиническими, биохимическими, гистологическими признаками заболевания, проводимой терапией обнаружить не удается. Роль рибосомальных антител в патогенезе хронических заболеваний печени в настоящее время неясна, возможно, что они являются отражением иммунных нарушений [Gerber M. et al., 1979].



При хроническом активном гепатите с выраженным аутоиммунным компонентом у некоторых больных обнаруживаются антитела к различным антигенам соединительной ткани. Последние локализуются в синусоидах, периваскулярных, перипортальных и других областях. При хроническом гепатите вирусной этиологии антитела к соединительной ткани выявляются реже, чем при аутоиммунной его форме.

Аутоантитела к ретикулину (гликопротеиду) выявляются при заболеваниях тонкой кишки, прежде всего целиакии, в отдельных случаях — при первичном билиарном циррозе [Stekens F. et al., 1975].

Описаны также аутоантитела к лизосомам, центромерам и другим структурам, определение которых не имеет практического значения [Bernstein R. et al., 1982].

Аутоантитела, реагирующие с антигенами мембран гепатоцитов, обнаруживаются в сыворотке крови больных с различными формами хронического активного гепатита и цирроза печени. Чаще их выявляют при HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном хроническом активном гепатите [Meliconi R. et al., 1981; Frazer J. et al., 1983]. В настоящее время антитела к антигенам мембран гепатоцитов рассматривают как маркер аутоиммунного поражения печени. В отдельных случаях аутоантитела к специфическим липопротеидам мембран гепатоцитов человека обнаруживаются при болезни Крона, язвенном колите, юношеском диабете.

**Аутоантитела к белкам сыворотки.** Антиглобулиновые антитела. В настоящее время выявлен целый ряд сывороточных факторов, обладающих активностью антител против глобулинов. К ним относится ревматоидный фактор (РФ) или антиглобулиновый глобулин. РФ впервые был обнаружен при ревматоидном артрите, однако последующие исследования показали, что он встречается при целом ряде заболеваний: системной красной волчанке, склеродермии, инфекционном артрите и др., а также при хронических заболеваниях печени [Кульберг А. Я., 1978]. Он может циркулировать как в свободном состоянии, так и в виде иммунных комплексов. РФ представляет собой антитела к Fc-фрагменту аутологичного IgG, относится преимущественно к IgM, реже — к IgG, IgA.

В наших исследованиях РФ определялся при помощи методов латекс-агглютинации, иммунофлюоресценции и пробы с дерматолом. Из 2600 больных с заболеваниями органов пищеварения РФ выявлен у 290 человек (в 11 % случаев), преимущественно у больных с различными фор-



мами цирроза печени, особенно первичным билиарным циррозом (52 %), а также хронического вирусного гепатита — 37 %. У больных с персистенцией антигена вирусного гепатита В частота обнаружения РФ не превышает 6 %. На долю очаговых поражений печени, хронического холецистита, панкреатита, гастрита, энтерита и др. приходится в общей сложности 11 % случаев. РФ при хронических заболеваниях печени выявляется в титрах 1:20—1:640 (средний титр 1:40). При HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном активном циррозе печени и первичном билиарном циррозе наблюдаются максимально высокие титры (1:160). У больных с положительным РФ антиген вирусного гепатита В, антитела к нему в периферической крови выявляются лишь в единичных случаях, в то время как аутоантитела к субклеточным структурам обнаруживаются у 80 %. Некоторые антитела могут, по-видимому, одновременно обладать свойствами ревматоидного и антинуклеарного фактора [Серова Т. И., Беляева В. С., 1983].

У большинства больных с РФ при хронических заболеваниях печени наблюдалась выраженная гипериммуноглобулинемия. Истощение сывороточных иммуноглобулинов моноспецифическими антисыворотками показало, что РФ, относящийся к IgM, определялся в 58,3 % случаев, относящийся к IgA или IgG, — соответственно в 16,6 и 8,3 %. Следовательно, при различных формах цирроза печени и хронического гепатита преобладает РФ класса IgM.

В процессе длительной иммунокорригирующей терапии (преднизолоном, левамизолом) у большинства больных хроническими заболеваниями печени титр РФ практически не менялся (длительность наблюдения до 3 лет), хотя у отдельных больных на фоне лечения отмечается как снижение содержания РФ, так и его нарастание.

В отношении образования РФ высказываются различные предположения. Одной из возможных причин является структурное изменение молекулы IgG в результате протеолиза при действии инфекционно-токсических агентов. РФ класса IgG расценивается как реакция на хронический воспалительный процесс в организме. РФ класса IgM продуцируется в основном в ответ на повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, реагирует с IgG в составе иммунного комплекса. Иммунные комплексы определяются у большинства больных с положительным РФ. Между титром РФ и уровнем циркулирующих иммунных комплексов отмечена положительная корреляционная связь.



**Антиальбуминовые антитела.** Появление аутоантител к альбумину — результат иммунного ответа на структурно-измененный альбумин. В сыворотках больных с некоторыми заболеваниями органов пищеварения обнаруживается аномальный альбумин с молекулярной массой 52 000. Имуногенные фракции сывороточного альбумина характеризуются гидрофобностью, антикомплементарной активностью, что связано с их способностью активировать альтернативный путь и потреблять компоненты комплемента. В периферической крови у некоторых больных хроническими заболеваниями органов пищеварения циркулируют иммунные комплексы, состоящие из аномального альбумина и иммуноглобулинов. Последние относятся в основном к IgA, IgM, реже — к IgG.

Высокие титры противоальбуминовых антител (преципитинов и агглютининов) были выявлены у HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативных больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени, особенно первичным билиарным циррозом. По-видимому, нарушение функции печени при указанных заболеваниях может приводить к изменению синтеза или катаболизма альбумина с образованием активных в антигенном отношении молекул полимеризованного альбумина, вызывающего продукцию соответствующих антител [Lenkei R. et al., 1981; Calagaru A. et al., 1983].

Работами последних лет установлена тесная связь между наличием альбумина и HB<sub>s</sub>-антигена в цитоплазме гепатоцитов при хроническом гепатите и циррозе печени. Преальбумин и альбумин в цитоплазме интактных гепатоцитов человека существует в виде мономера, сродство которого к HB<sub>s</sub>-антигену незначительно. В клетках печени, пораженных вирусом гепатита В, альбумин, вероятно, денатурируется или полимеризуется, изменяется в структурном отношении. Отложения альбумина, как правило, сопровождаются локализацией HB<sub>s</sub>-антигена в цитоплазме и очень редко на мембранах гепатоцитов, т. е. HB<sub>s</sub>-антиген и альбумин связаны в субклеточных структурах, ответственных за синтез белка. Эти данные подтверждают, что альбумин может включаться в белки вируса гепатита В, синтезируемые в цитоплазме инфицированных гепатоцитов, и таким образом становиться интегральной частью оболочки вируса. Образование комплекса HB<sub>s</sub>-антигена с альбумином может индуцировать продукцию аутоантител к альбумину, поддерживая аутоиммунный процесс. По всей вероятности, частицы Дейна, HB<sub>s</sub>-антиген имеют на своей поверхности рецептор к полимеризованному альбумину, обладают повышенным



аффинитетом к клеткам печени, что способствует соединению вируса с гепатоцитами, приводя к усилению инфекционного процесса. Наряду с этим возможно, что антитела к альбумину благодаря наличию соответствующего рецептора на HB<sub>s</sub>-антигене блокируют последний и таким образом оказывают защитное действие при инфицировании вирусом гепатита В.

Между концентрацией преципитирующих антиальбуминовых антител и тяжестью хронического гепатита имеется определенная связь. Об этом свидетельствует четкое различие между титрами антител при хроническом персистирующем, активном гепатите и циррозе печени. Максимальное содержание противоальбуминовых преципитинов наблюдалось у больных с высокой активностью аспарагиновой трансаминазы, содержанием билирубина в сыворотке.

У больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта вследствие нарушения проницаемости барьеров слизистых оболочек пищевые белки могут проникать в порталый кровоток или лимфу. В результате антигенного воздействия образуются антитела к антигенам альбумина различной видовой специфичности. Наиболее высокая частота обнаружения и титр альбуминовых антител имеют место при поражении пищевода, желудка и тонкой кишки, тогда как в крови больных с поражением толстой кишки данные антитела практически отсутствуют. У женщин антитела к альбумину обнаруживались чаще, чем у мужчин. При хронических заболеваниях печени определяются антитела к бычьему сывороточному альбумину, реже — к яичному альбумину и сывороточному альбумину человека. При лечении больных иммунодепрессантами содержание антител к альбумину снижается.

Таким образом, установленная взаимосвязь между тяжестью заболевания, формой поражения и титром антиальбуминовых антител позволяет говорить об их прогностическом значении.

Антитела к париетальным клеткам желудка определяются при первичном билиарном циррозе, хроническом панкреатите и др. Однако чаще они обнаруживаются при атрофическом фундальном гастрите с пернициозной анемией [Serafini U., Masala C., 1975].

Некоторые болезни органов пищеварения сопровождаются образованием антител против различных субпопуляций Т-лимфоцитов. В частности, при неспецифическом язвенном колите обнаружены антитела к T4<sup>+</sup>-лимфоцитам [Abe T. et al., 1983].



Аутоантигенную активность могут приобретать ферменты, гормоны, рецепторы специализированных клеток, к которым образуются соответствующие антитела. Аутоиммунные реакции между указанными антигенами и антителами, как правило, сопровождаются дисфункцией соответствующих тканей, к которым принадлежат специализированные клетки, синтезирующие гастрин, секретин, панкреозимин, трипсин и др.

Таким образом, при хронических заболеваниях органов пищеварения определяется широкий спектр аутоантител, образующихся в результате нарушения иммунной регуляции, функциональной недостаточности Т-супрессоров, активации Т-хелперов, стимуляции аутореактивных клонов В-клеток. Аутоантитела могут ассоциироваться с определенными специфичностями HLA, в основном HLA-B8, DR3, 4, что свидетельствует о генетической предрасположенности данного феномена. Синтезируемые аутоантитела, вступая в реакцию с соответствующими антигенами мембраны, цитоплазмы и ядра клеток, на определенных этапах патогенеза способствуют прогрессированию патологического процесса, усугубляя деструкцию тканей.

При хронических заболеваниях органов пищеварения имеет место разнообразие специфики обнаруживаемых аутоантител, реагирующих с антигенами поверхностных мембран, цитоплазмы, ядер различных паренхиматозных клеток, с элементами соединительной ткани. Вместе с тем различные заболевания желудочно-кишечного тракта характеризуются повышением содержания определенных аутоантител. Так, при первичном билиарном циррозе преобладают антитела против митохондрий, при аутоиммунном (люпоидном) гепатите — антинуклеарные, гладкомышечные аутоантитела и аутоантитела к мембранам гепатоцитов, при вирусном гепатите — аутоантитела к антигенам эндотелия сосудов, сарколеммы. При хроническом атрофическом гастрите с выраженными гистологическими изменениями слизистой оболочки желудка, особенно в сочетании с пернициозной анемией, повышена циркуляция аутоантител к обкладочным, париетальным клеткам. Этот вид аутоантител находят и при заболеваниях поджелудочной железы. Аутоантитела к антигенам клеток, продуцирующих гастрин, обнаруживаются при хроническом гастрите антрального отдела, к дигестивным гормонам (секретину, панкреозимину, пентагастрину) — при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [Малов Ю. С., 1984]. При целиакии (глютенчувствительной



энтеропатии) увеличивается содержание аутоантител к ретикулину. Следовательно, обнаружение аутоантител имеет определенное дифференциально-диагностическое значение. Концентрация аутоантител отражает активность деструктивных процессов в различных тканях и клетках, служит маркером аутоиммунных реакций при заболеваниях органов пищеварения.

### ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

Специфическое взаимодействие антигена с антителом сопровождается образованием иммунного комплекса. Этот физиологический процесс представляет собой универсальный механизм защиты организма, способствующий элиминации антигенов. Соединение антигена с антителом осуществляется с помощью водородных связей, гидрофобного взаимодействия, электростатических, кулоновых, ван-дер-Ваальсовых сил и др.

Иммунные комплексы — высокомолекулярные белковые соединения. Физико-химические, биологические свойства антигена и антител, их количество и соотношение оказывают влияние на композицию, структуру, размер и функциональную активность иммунных комплексов, которые могут динамически изменяться. Природа антигена, класс иммуноглобулинов, вид антител, валентность, скорость их образования, аффинитет, состояние моноцитарно-макрофагальной системы определяют формирование иммунных комплексов, их циркуляцию, отложение в тканях, патогенность. Большое значение принадлежит генетическим факторам, регулирующим синтез иммуноглобулинов.

На образование иммунных комплексов влияют различные факторы: возраст больного, характер проводимой терапии, наличие инфекционных осложнений и др.

В процессе поступления в кровь синтезируемых специфических антител иммунные комплексы могут формироваться в избытке антигена, эквивалентном соотношении антиген—антитело и избытке антител. Максимальным патогенным действием обладают иммунные комплексы, сформированные в умеренном избытке антигена, в соотношении антиген—антитело, как 3:2. Крупные иммунные комплексы (более 19S), образующиеся при эквивалентном соотношении антиген—антитело или избытке антител, активируют комплемент, быстро присоединяют его компоненты, подвергаются фагоцитозу. В противоположность этому низкомолекулярные иммунные комплексы (менее



11S) являются слабыми активаторами комплемента, не фиксируют его компоненты, не фагоцитируются, вследствие чего длительное время персистируют в сосудистом русле. Важную роль в клиренсе иммунных комплексов, их солюбилизации играет комплемент. Сниженная солюбилизация иммунных комплексов, обусловленная недостаточной активностью комплемента, имеет место при некоторых формах хронического гепатита и цирроза печени.

Иммунохимический анализ иммунных комплексов при различных заболеваниях органов пищеварения показал, что они содержат антигены, антитела и компоненты комплемента, такие, как C1q, C3, C3b, C4, C5 и C5a. Антитела, входящие в состав иммунных комплексов, относятся наиболее часто к IgM, обладающему выраженной комплементсвязывающей активностью, реже — к IgG, IgA, IgD, IgE. Содержание IgG в иммунных комплексах составляет 15—60 %, IgM — 20—70 % и IgA — 4 %.

Активность образующихся иммунных комплексов при хронических заболеваниях органов пищеварения в значительной мере определяется антигенами. Спектр их достаточно разнообразен и включает экзогенные антигены (бактерии, вирусы, паразиты, токсины, пищевые белки, лекарственные препараты) и эндогенные (различные аутоантигены: тканевые, клеточные, субклеточные, а также белки плазмы, тканевой жидкости, интестинальные гормоны и др.).

Как уже отмечалось, в физиологических условиях иммунные комплексы способствуют инактивации антигенов различной специфичности, их элиминации. Патогенетическое значение иммунные комплексы приобретают при условии их избыточного образования или сниженной элиминации. Значительное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов может возникнуть в результате длительного гуморального иммунного ответа, проявляющегося продукцией иммуноглобулинов низкой аффинности. Не менее важным условием появления повышенного количества циркулирующих иммунных комплексов является дефект фагоцитирующих клеток, элиминирующих иммунные комплексы. Снижение функциональной активности фагоцитов, уменьшение числа клеток с рецепторами к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, прежде всего макрофагов, способствуют повышению уровня циркулирующих иммунных комплексов. Таким образом, повышенная циркуляция иммунных комплексов является результатом многообразных нарушений функциональных свойств иммунной



системы. Патогенные иммунные комплексы имеют средние размеры, находятся в циркуляции в умеренном избытке антигена.

Сформированные иммунные комплексы взаимодействуют с комплементом, практически со всеми клетками крови — нейтрофилами, эозинофилами, лимфоцитами, тромбоцитами и др., а также с рецепторами клеток многих органов и тканей — эндотелия сосудов, купферовских клеток печени, клеток гломерулярного аппарата почек и др. Активируя комплемент, иммунные комплексы генерируют биологически активные продукты его распада. Взаимодействие СЗ с рецепторами для Fc-фрагментов иммуноглобулинов стимулирует фагоцитоз, способствует высвобождению содержимого лизосом, включая разрушающие ферменты, катионные белки, вазоактивные амины, медиаторы и другие биологически активные соединения. Иммунные комплексы стимулируют кининовую систему, анафилатоксины, опсонины, хемотаксины, коагуляцию, фибринолиз, модулируют иммунные реакции через афферентные и эфферентные пути. Заслуживает внимания способность циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях печени угнетать активность Т-супрессоров.

Все эти механизмы, индуцируемые иммунными комплексами, в той или иной степени вовлекаются в развитие воспалительных поражений сосудистых стенок и периваскулярных областей в тканях и органах желудочно-кишечного тракта. На отложение иммунных комплексов в тканях оказывают влияние гидростатическое давление, уровень циркулирующих иммунных комплексов, их размер (11—19S), продолжительность антигенной стимуляции, лимфатический дренаж и др. Одна из возможных причин отложения иммунных комплексов в различных тканях связана с нарушением функции фагоцитирующих клеток, в том числе и фиксированных тканевых макрофагов печени, селезенки и других органов. Эти клетки моноцитарно-макрофагальной системы переваривают чужеродные вещества, участвуют в катаболизме иммунных комплексов, удаляют их из организма. Тканевые макрофаги, в том числе и клетки Купфера, имеют на своей поверхности рецепторы как для Fc-фрагмента IgG, так и для С3b компонента комплемента, способствующие адгезии и захвату иммунных комплексов. Печень и селезенка являются основными эффекторными органами фагоцитарной мононуклеарной системы, захватывающей и элиминирующей циркулирующие иммунные комплексы, включающие прежде всего антиге-



ны кишечного происхождения. Дефект клиренса иммунных комплексов объясняется насыщением рецепторов для Fc-фрагмента иммуноглобулинов на поверхности макрофагов иммунными комплексами, что приводит к избыточной их циркуляции и отложению в тканях. Длительная циркуляция иммунных комплексов, их высокий уровень могут вызывать повреждение сосудистых и тканевых структур, как локальное (типа феномена Артюса), так и системное.

Для определения иммунных комплексов используют биологические, иммунологические и физико-химические методы. Антигенспецифические методы, связанные с идентификацией антигена в иммунном комплексе, из-за их трудоемкости в настоящее время применяют относительно редко. Большинство методов выявления циркулирующих иммунных комплексов, используемых в клинике, относится к антигеннеспецифическим. Эти методы основаны на таких свойствах иммунных комплексов, как преципитация малыми концентрациями полиэтиленгликоля, взаимодействие с комплементом, антителами и рецепторами клеток (тромбоцитов и др.). Наиболее полную и адекватную информацию о структуре и уровне иммунных комплексов при болезнях органов пищеварения можно получить при использовании одновременно нескольких методов, так как возможности каждого метода ограничены составом, размерами комплексов, соотношением антиген—антитело и др.

Частота обнаружения и уровень иммунных комплексов у здоровых лиц варьирует в зависимости от используемых методов. Количественное содержание иммунных комплексов выражают в микрограммах на миллилитр, в миллиграммах на миллилитр и др. Содержание иммунных комплексов в сыворотке здоровых лиц может достигать 3,9 мг белка/мл.

Болезни, при которых основное патогенное звено связано с действием иммунных комплексов, относятся к так называемым болезням иммунных комплексов [Гуревич П. С., 1983]. Иммунокомплексные болезни включают системную красную волчанку, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, узелковый периаартерит, ревматизм, некоторые хронические инфекционные процессы и др. Реакции иммунокомплексного типа вовлекаются в патогенез ряда хронических заболеваний органов пищеварения, таких, как хронический вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз, болезнь Крона. Не всегда циркуляция иммунных комплексов имеет отношение к патогенезу заболевания, и,



напротив, в ряде случаев патогенные иммунные комплексы не выявляются в циркуляции.

В литературе имеется большое число работ, демонстрирующих высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов при различных болезнях органов пищеварения и прежде всего печени.

Циркулирующие иммунные комплексы наиболее часто определяются у больных хроническим активным гепатитом (у 42 %) и циррозом печени (у 61 %), реже — у больных хроническим персистирующим гепатитом (у 28 %). При HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивном хроническом активном гепатите, по данным ряда авторов, в зависимости от используемых методов исследования иммунные комплексы выявляются у 32—98 % больных. при HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном гепатите — у 4—75 %, при первичном билиарном циррозе — у 60—100 %, при поражении печени алкогольной этиологии — у 50—65 %, при персистирующем гепатите — у 20—27 % больных и у 18—25 % клинически здоровых носителей HB<sub>s</sub>-антигена [Frommel D., Trepo C., 1983; Pastore G. et al., 1984].

Циркулирующие иммунные комплексы при поражениях печени имеют разный размер и состав. При хронических заболеваниях печени вирусной этиологии иммунные комплексы в основном небольшого размера с константой седimentации 7—19S. Электронно-микроскопически они представляют собой различной величины агрегаты HB<sub>s</sub>-антигена, окруженные антителами. В составе иммунных комплексов у HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивных больных выявлены HB<sub>s</sub>-, HB<sub>c</sub>- и HB<sub>e</sub>-антигены, C2a-, C3-, C4-компоненты комплемента. Антитела в этих иммунных комплексах относятся в основном к IgG, реже — к IgM, IgA [Ray M. et al., 1979].

В ряде случаев после кислотной диссоциации преципитатов HB<sub>s</sub>-антиген определялся в иммунных комплексах, выделенных из сыворотки крови HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативных больных, а также из сыворотки больных, у которых обнаружены HB<sub>s</sub>-антитела [Brown S. et al., 1984]. Следовательно, циркулирующие иммунные комплексы могут включать и маскировать специфические вирусные антигены, что в известной степени объясняет отрицательные результаты при выявлении антигена вирусного гепатита В в сыворотке крови больных.

Иммунофлюоресцентным, иммуноферментным и электронно-микроскопическим методами IgG антиген вирусного гепатита В и комплемент — компоненты иммунных



комплексов выявлены непосредственно в цитоплазме и ядре гепатоцитов пунктата печени больных. Иммунный комплекс на внешней цитоплазматической мембране (HB<sub>s</sub>-антиген — анти-HB<sub>s</sub>) или в ядре гепатоцита (HB<sub>c</sub>-антиген — анти-HB<sub>c</sub>) указывает на прогрессирующий характер хронического гепатита.

С действием иммунных комплексов связывают внепеченочные проявления, возникающие при острых и хронических заболеваниях органов пищеварения. При вирусном гепатите типа В циркулирующие иммунные комплексы могут обуславливать такие системные проявления, как узелковый периартериит, гломерулонефрит, криоглобулинемия [Dienstag J., 1981]. Циркулирующие иммунные комплексы с HB<sub>e</sub>-антигеном осаждаются преимущественно в клубочках почек и могут вызывать острый гломерулонефрит, нефротический синдром.

Таким образом, HB-антиген является одним из факторов, формирующих иммунные комплексы при болезнях печени. Обнаружение компонентов HB-антигена и антител к ним при хроническом гепатите имеет значение для определения вирусной этиологии болезни, его прогноза.

У больных HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативным активным гепатитом циркулируют иммунные комплексы, включающие аутологичные антигены мембраны, цитоплазмы, ядра, сывороточных белков, гормонов и антитела к ним.

При первичном билиарном циррозе содержание циркулирующих иммунных комплексов может превышать 10 мг/мл. Иммунные комплексы могут быть 2 видов: крупные, с константой седиментации более 19S, и небольшие, с константой седиментации 8—14S. В состав иммунных комплексов входят антимитохондриальные антитела, IgM (у 60 % больных), IgG и IgM (у 25 %), IgA и IgM (у 5 %). Природа антигена в циркулирующих иммунных комплексах при первичном билиарном циррозе окончательно не установлена [Gupta R. et al., 1978; Amoroso P. et al., 1980]. Антигены желчи, митохондрий, эпителиальных комплексов входят антимитохондриальные антитела, иммунные комплексы с антителами, поступающими из портального венозного кровотока, либо из плазмоцитов перипортальной области [Penner E. et al., 1982]. Последние активируют систему комплемента, при посредстве которого повреждаются стенки желчных канальцев. Антигенные структуры эпителия желчных протоков, по всей вероятности, могут иметь общие детерминанты с антигенами некоторых, пока еще неидентифицированных, микро-



организмов. В связи с этим было высказано предположение, что антитела, образующиеся к инфекционным антигенам, при определенных условиях могут связываться с антигенами эпителия желчных канальцев, способствуя иммунокомплексной деструкции последних [Galbraith I. et al., 1980]. Развитие гранулем при первичном билиарном циррозе также может быть обусловлено циркулирующими иммунными комплексами больших размеров, активирующими систему комплемента.

Большое количество циркулирующих иммунных комплексов, фиксирующих комплемент, при первичном билиарном циррозе можно объяснить сниженной способностью клеток моноцитарно-макрофагальной системы удалять иммунные комплексы с константой седиментации более 19S, а также специфическим дефектом рецепторов к C3b фагоцитирующих клеток. Этот дефект при первичном билиарном циррозе может быть обусловлен сниженным числом C3b-рецепторов, их малым аффинитетом, насыщением. Дефектная функция рецепторов для C3b на купферовских клетках может нарушать клиренс циркулирующих иммунных комплексов, содержащих соответствующий компонент комплемента, пролонгируя тем самым их нахождение в циркуляции, способствуя увеличению содержания иммунных комплексов, депозиции их в тканях, деструкции последних.

При хронических алкогольных поражениях печени, прежде всего при циррозе, обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы, содержащие IgG и полимерный IgA [Glud T., Jans H., 1982]. Существенного различия в количестве циркулирующих иммунных комплексов в портальных, печеночных и периферических венах не обнаружено [Kaufman R. et al., 1982]. Эти данные свидетельствуют об отсутствии концентрационного градиента для циркулирующих иммунных комплексов между портальной и печеночной венами, о нарушении способности печени элиминировать иммунные комплексы. Кроме того, увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов может быть связано с супрессивным действием этанола на их клиренс фагоцитирующими клетками, повышением активности В-системы лимфоцитов. По мнению некоторых исследователей, циркулирующие иммунные комплексы способствуют тканевой деструкции при указанных заболеваниях.

Увеличение содержания иммунных комплексов при хронических поражениях печени коррелирует с высокой

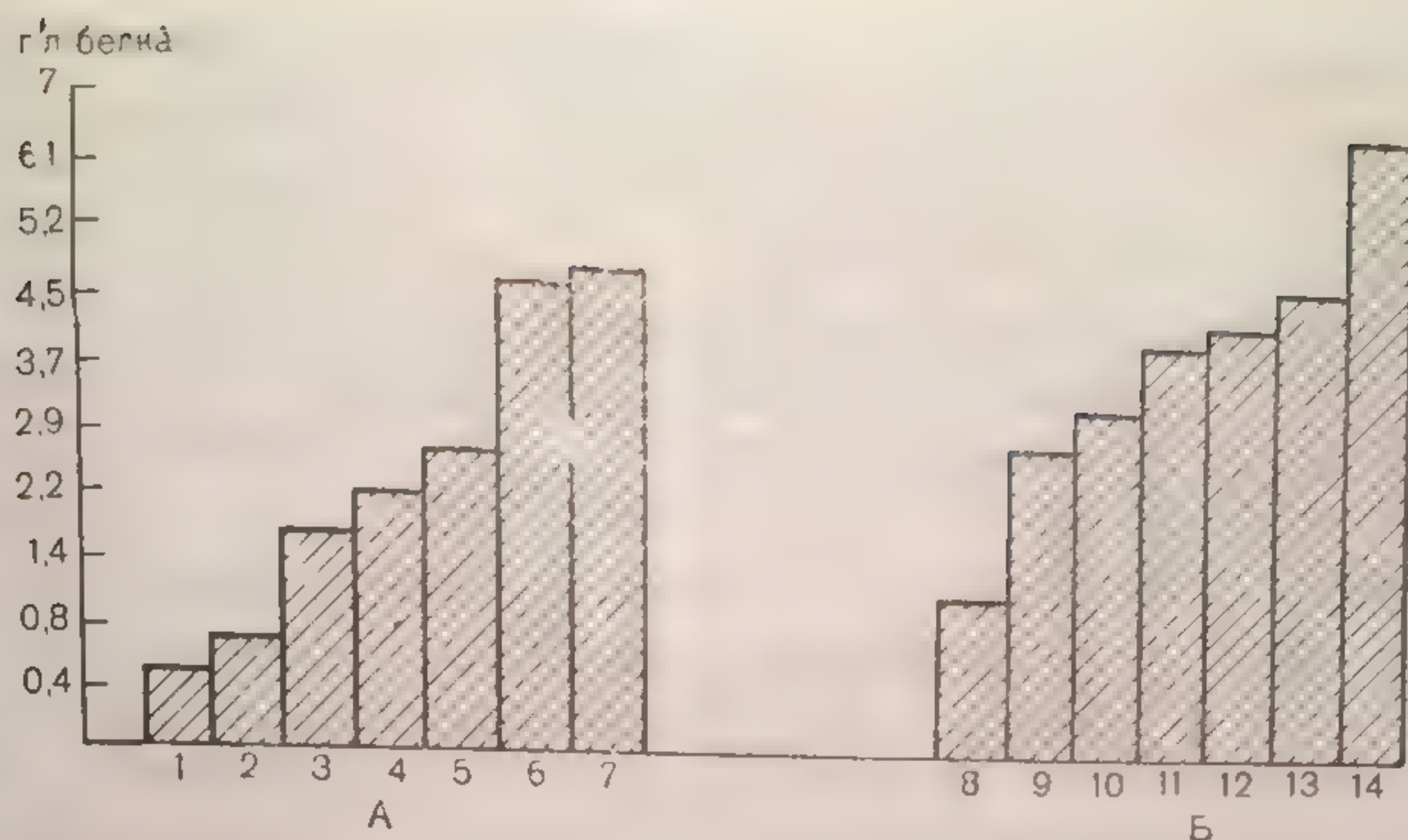


концентрацией сывороточных иммуноглобулинов. При аутоиммунном гепатите повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов сопровождается увеличением IgM, IgG, IgA и особенно IgG, при первичном билиарном циррозе — IgM, при алкогольном циррозе и гепатоцеллюлярном раке — IgA. Вероятной причиной возрастания уровня иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов является стимуляция В-лимфоцитов, активация Т-хелперов. Однако в ряде случаев увеличенная концентрация циркулирующих иммунных комплексов наблюдается при незначительном изменении содержания сывороточных иммуноглобулинов. При HB<sub>s</sub>- и HB<sub>e</sub>-антигенсеропозитивном гепатите и циррозе печени, сопровождающимися умеренным увеличением количества сывороточных иммуноглобулинов, по нашим данным, отмечается наиболее значительное содержание циркулирующих иммунных комплексов. Видимо, при этих заболеваниях на первый план выступает угнетение функции фагоцитирующих клеток.

В соответствии с полученными данными у 95 % больных с различными формами активного хронического гепатита и цирроза печени циркулирующие иммунные комплексы выявлялись методом осаждения 3,5 % раствором полиэтиленгликоля, а их содержание было в 2—7 раз выше, чем у доноров. Наибольшее содержание циркулирующих иммунных комплексов (2,9—6,8 г белка/л) по сравнению с донорами ( $0,5 \pm 0,11$  г белка/л) отмечено при вирусных, особенно с персистенцией HB<sub>e</sub>-антигена, аутоиммунных и холестатических поражениях печени, умеренное — при алкогольных и злокачественных новообразованиях, минимальное — при нарушениях обмена: жировой дистрофии, гемохроматозе, болезни Вильсона—Коновалова и др. При циррозе печени уровень циркулирующих иммунных комплексов был достоверно больше, чем при хроническом гепатите, т. е. их содержание коррелировало с активностью и тяжестью процесса [Зотина М. М., 1983] (рис. 23).

Существенное влияние на содержание циркулирующих иммунных комплексов оказывает температурный фактор. Прогревание сывороток при 56 °C в течение 30 мин сопровождалось снижением содержания циркулирующих иммунных комплексов, наиболее выраженным при первичном билиарном циррозе. Эти данные согласуются с исследованием М. Digeon и соавт. (1977), которые выявили значительное снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов при тепловой инактивации сывороток.





**Рис. 23.** Содержание циркулирующих иммунных комплексов при хроническом гепатите (А) и циррозе печени (Б).

По оси абсцисс: 1 — контроль, 2 — хронический персистирующий гепатит, 3 — хронический активный гепатит HB<sub>s</sub>Ag<sup>-</sup>, 4 — хронический холестатический гепатит, 5 — хронический активный гепатит HB<sub>s</sub>Ag<sup>+</sup>, 6 — хронический активный гепатит HB<sub>e</sub>Ag<sup>+</sup>, 7 — аутоиммунный гепатит, 8 — неактивный цирроз печени, 9 — алкогольный цирроз печени, 10 — активный цирроз печени HB<sub>s</sub>Ag<sup>-</sup>, 11 — цирроз-рак, 12 — первичный билиарный цирроз, 13 — активный цирроз печени HB<sub>s</sub>Ag<sup>+</sup>, 14 — активный цирроз печени HB<sub>e</sub>Ag<sup>+</sup>, по оси ординат — содержание циркулирующих иммунных комплексов.

Мы обнаружили иммунные комплексы непосредственно в биоптатах печени больных хроническим гепатитом и циррозом. Методом прямой иммунофлюоресценции при обработке срезов и отпечатков биоптатов люминесцентной антисывороткой против  $\gamma$ -глобулинов и отдельных классов иммуноглобулинов (в основном IgG, IgM) выявлено специфическое свечение мембраны, цитоплазмы и ядра гепатоцитов. Это свечение, по-видимому, связано с иммуноглобулинами, взаимодействующими с соответствующими антигенными структурами гепатоцитов и формирующими иммунный комплекс.

Увеличение содержания иммунных комплексов наблюдается также и при других заболеваниях органов пищеварения. Так, по нашим данным, количество циркулирующих иммунных комплексов увеличивалось при хроническом панкреатите, хроническом гастрите в 1½—2 раза, при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки — в 2—2½ раза по сравнению с этим показателем у здоровых лиц.



В литературе описано увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов в ряде случаев при заболеваниях желудка и 12-перстной кишки, поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки. Увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов при болезни Крона, язвенном колите, целиакии коррелирует с активностью заболевания, его продолжительностью, наличием внекишечных проявлений. В состав циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях кишечника входят IgG, IgM, IgA; природа антигенов не установлена. Можно предположить, что спектр антигенов, формирующих иммунные комплексы, довольно разнообразен и включает в себя пищевые антигены, вирусы, энтеробактерии, антигенные структуры кишечной стенки и др.

Методом иммунофлюоресценции компоненты иммунных комплексов (IgG, IgA, C1q, C3) обнаружены непосредственно в эпителии базального слоя слизистой оболочки кишечника при язвенном колите и болезни Крона [Sebbers I., Otto H., 1979]. Вероятно, иммунные комплексы играют роль в патогенезе язвенного колита, болезни Крона, целиакии, оказывая повреждающее действие на соответствующие ткани [Fiasse R. et al., 1978]. Циркулирующие иммунные комплексы при хронических заболеваниях кишечника способны активировать систему комплемента с образованием биологически активных его компонентов. При этом выявлена активация комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути, наиболее выраженная у больных с внекишечными проявлениями болезни. Другой возможный механизм тканевого повреждения при хронических процессах в кишечнике обусловлен взаимодействием иммунных комплексов, фиксированных на эпителиальных клетках базального слоя, с гранулоцитами, дегрануляцией последних, высвобождением лизосомальных ферментов.

С иммунными комплексами связаны и внекишечные проявления, которые возникают в результате их отложения в различных тканях. Это подтверждается сочетанием хронических заболеваний кишечника с другими патологическими процессами (васкулиты, артриты, гломерулонефриты, криоглобулинемия и др.).

Несомненный интерес представляет вопрос о корреляции циркулирующих иммунных комплексов с клиническими, биохимическими и морфологическими показателями активности процесса. Данные по этому вопросу противоречивы. Результаты исследований одних авторов показав-



ли, что у больных активным гепатитом и циррозом печени содержание циркулирующих иммунных комплексов не зависит от возраста, пола, стадии болезни, функционального состояния печени, морфологических данных, проводимой терапии. В других работах, напротив, отмечена корреляция между увеличенным количеством циркулирующих иммунных комплексов и сывороточных  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулинов, активностью трансаминаз, белковоосаждочными пробами.

Элиминации циркулирующих иммунных комплексов, снижению их уровня в определенной степени способствуют гемосорбция, плазмаферез, D-пеницилламин. В частности, при хроническом активном гепатите, первичном билиарном циррозе, болезни Крона с исходным высоким содержанием циркулирующих иммунных комплексов плазмаферез вызывает уменьшение их количества, сопровождающееся временным улучшением клинического состояния больных.

Резюмируя изложенное, можно сказать, что повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов отмечается при многих болезнях органов пищеварения, прежде всего инфекционно-токсической природы. Обнаружение в иммунных комплексах специфических антител или антигенов (например, возбудителя) является прямым доказательством этиологии заболевания. Согласно современным представлениям, циркулирующие иммунные комплексы принимают участие в патогенезе болезни, если они, откладываясь в тканях диффузно или локально, вызывают их повреждение за счет активации системы комплемента, функций тромбоцитов, фагоцитоза и др.

Вопрос о патогенетической роли иммунных комплексов при хронических заболеваниях органов пищеварения остается открытым. Одни исследователи отводят весьма существенную роль иммунным комплексам в возникновении повреждения гепатоцитов, энтероцитов, эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. Иммунные комплексы могут принимать участие в патогенезе некоторых форм хронического гепатита и цирроза печени, способствуя деструкции стенок желчных канальцев, формированию гранулем, некрозу гепатоцитов. Другие авторы, напротив, считают, что иммунные комплексы не имеют решающего значения в повреждении тканей органов пищеварения [Lawley T. et al., 1980].

Хронические заболевания органов пищеварения сопровождаются повышенной циркуляцией иммунных комплексов, однако специфических особенностей для различных



поражений желудочно-кишечного тракта при этом не обнаружено. Циркулирующие иммунные комплексы гетерогенны даже у одного и того же больного по величине и свойствам входящих в них антигенов и антител. В связи с этим трудно судить о дифференциально-диагностическом значении циркулирующих иммунных комплексов. Вместе с тем их увеличенное содержание свидетельствует о выраженной активности патологического процесса, специфической реакции антител с антигенами, нарушениях в системе комплемента, фагоцитоза и др.

### ГЛАВА 3

## ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

### ФАГОЦИТОЗ

Защиту организма определяют факторы специфического иммунитета и естественной резистентности. Среди последних доминирующая роль принадлежит фагоцитозу. Учение о фагоцитозе, созданное И. И. Мечниковым, творчески обогащенное новыми фактами, оказывает глубочайшее конструктивное влияние на развитие современной иммунологии.

Фагоцитарная система — важнейший фактор структурного и иммунного гомеостаза, направленный на сохранение постоянства внутренней среды организма. Фагоцитоз — интегральный процесс, объединяющий различные клеточные реакции, направленные на распознавание объекта фагоцитоза, его поглощение, разрушение и удаление из организма [Адо А. Д., 1978]. Основные стадии фагоцитоза — хемотаксис, аттракция, прилипание объекта к поверхности фагоцитов с постепенным погружением в клетку и образованием фagosомы, поглощение, ферментативное расщепление, переваривание. Фагоцитоз может быть завершенным, когда объект практически растворяется и остатки переваренного материала выбрасываются из клетки, и незавершенным, когда размножающиеся микроорганизмы разрушают фагоцитирующую клетку. Контакт макрофагов с чужеродными веществами заканчивается фагоцитозом или адгезией, если они превышают размер фагоцитов. Указанные процессы — фагоцитоз и адгезия — обусловлены неспецифическими рецепторами на поверхности мембраны фагоцитов. Разнообразие рецепторов лежит



в основе чувствительности фагоцитов к многочисленным раздражителям, что является важным показателем их функциональной зрелости и потенциальной активности [Маянский А. Н., 1983]. Макрофаги имеют рецепторы к Fc-фрагментам IgG, IgM, IgE, компонентам комплемента — C3b, C3d, C5a, эндотоксинам, лектинам и др. Рецепторы позволяют макрофагу прочно присоединяться к мишени, опсонизировать ее с помощью иммуноглобулинов и комплемента, фагоцитировать. Благодаря различиям в специфичности Fc-рецепторов макрофаги взаимодействуют с иммуноглобулинами разных классов. Fc-рецепторы кодируются генетически и зависят от степени зрелости, пролиферативной способности, активации макрофагов, а также контролируются циклическими нуклеотидами.

Фагоцитарной активностью обладают мононуклеары и полинуклеары.

**Система мононуклеарных фагоцитов.** В настоящее время среди фагоцитирующих клеток выделена система мононуклеарных фагоцитов, объединенных сходством происхождения, морфологии, функции, кинетики [Фрейдлин Н. С., 1984].

Мононуклеарная фагоцитарная система включает моноциты костного мозга и крови, свободные и фиксированные, тканевые макрофаги. Их общим предшественником является стволовая клетка костного мозга. Этапы ее дифференцировки: монобласт — промоноцит, моноцит костного мозга, моноцит периферической крови — тканевый макрофаг. Моноциты находятся в костном мозге 13—36 ч, затем попадают в кровоток, где циркулируют в течение 36—104 ч, после чего проникают в ткани, трансформируясь в макрофаги печени, легких и др. Циркулирующие моноциты образуют до 56 % купферовских клеток, до 8 % перитонеальных макрофагов. У здоровых лиц соотношение моноцитов и тканевых макрофагов составляет 400:1. Мононуклеарные фагоциты присутствуют в крови, костном мозге, легких, печени, слизистой оболочке кишки, соединительной и нервной тканях, брюшной, суставных полостях и др., т. е. фактически распространены по всему организму. Макрофаги — длительно живущие клетки с продолжительностью жизни от нескольких недель до нескольких месяцев. Моноциты крови и тканевые макрофаги составляют динамичную клеточную систему. Большой интерес представляет вопрос о возможности взаимного перехода органоспецифических макрофагов в мигрирующие клетки, однако на сегодняшний день ясности в данном вопросе нет.



Мононуклеарные макрофаги — весьма гетерогенная в морфологическом и функциональном отношении клеточная популяция. Гетерогенность макрофагов определяется их источником, локализацией, органотипичностью. Примером межпопуляционной гетерогенности могут служить альвеолярные, перитонеальные макрофаги, моноциты крови и др. Внутри одной популяции гетерогенность макрофагов обусловлена разной степенью их зрелости, функциональной активности, так как они могут находиться в состоянии покоя или активации [Dougherty G. et al., 1984]. Гетерогенность макрофагов обуславливается стадией дифференцировки и пролиферативной активностью. Макрофаги отличаются целым рядом признаков: количеством рецепторов для Fc-фрагментов иммуноглобулинов, комплемента, Ia-антигенов, секрецией ферментов, хемотаксической подвижностью, способностью прилипать к различным поверхностям (адгезия), бактерицидной активностью. В функциональном отношении различают клетки-эффекторы, клетки-продуценты биологически активных веществ, добавочные клетки. Дифференцировка, активация и гомеостаз мононуклеарной фагоцитарной системы регулируются комплексом различных биологических веществ, в том числе лимфокинами. Существенная роль в модуляции функций фагоцитов принадлежит интерферону, медиаторам воспаления.

**Функции фагоцитов.** Мононуклеарная фагоцитарная система составляет одну из основных систем защиты организма, ее клетки обладают рядом общих свойств. Они защищают организм от патогенных агентов (бактерий, грибов, простейших и других микроорганизмов), элиминируют мертвые или поврежденные клетки, органические или инертные частицы, секретируют биологически активные вещества.

Макрофаги способны к передвижению, поглощению объекта фагоцитоза посредством опсопинов либо мембранных рецепторов, обезвреживанию и разрушению его в лизосомах с помощью ферментов. Кроме того, эти клетки участвуют в процессах воспаления, репарации, регенерации, фиброгенеза, выполняют секреторную, цитотоксическую, а также кооперативную и эффекторную функции в специфических иммунных реакциях.

Фагоцитоз — энергетический процесс. Макрофаги получают энергию за счет гликолиза, гексозомонофосфатного шунта и анаэробного метаболизма. Процессы передвижения, поглощения тесно связаны с контрактильными белками — актином, миозином. Макрофаги чувствительны к



хемотаксическим стимулам, мигрируют в зону воспалительного очага, места тканевого повреждения, где создается градиент хемоаттрактантов — денатурированных белков, лейкотриенов, субкомпонентов комплемента и др. Существует взаимосвязь между хемотаксисом моноцитов и их способностью накапливаться в очагах воспаления.

Локомоторная функция фагоцитов имеет решающее значение при образовании очага воспаления. Локомоция может быть спонтанной либо вызванной химическими агентами и направленной по химическому градиенту — хемотаксис, без градиента — хемокинез. Последний может индуцироваться лизоцимом, относящимся к эндогенным хемотаксическим факторам наряду с С5а, некоторыми лимфокинами и др. К экзогенным хемотаксическим факторам относятся денатурированные белки, пептиды грамотрицательных бактерий и др. Многие лимфокины тормозят движение макрофагов, закрепляя тем самым их в зоне воспаления. Эндотоксин и фагоцитоз сопровождаются параличом двигательной активности клеток. Нарушения хемотаксиса фагоцитов могут быть обусловлены дефектом фагоцитов и медиаторов — компонентов комплемента, синтеза лимфокинов, ингибиторов хемотаксиса.

Фагоциты являются мощными секреторными клетками, продуцирующими и выделяющими несколько десятков ферментов, монокинов и биологически активных веществ с разной структурой, физико-химическими и биологическими свойствами. Макрофаги секретируют ферменты (нейтральные протеиназы, кислые гидролазы, компоненты комплемента с протеолитической активностью, лизоцим и др.); ингибиторы ферментов, некоторые белки плазмы (компоненты комплемента, фибронектин и др.); вещества, регулирующие функции и рост других клеток (интерферон, интерлейкин-1 и др.). Они выделяют в окружающую среду низкомолекулярные субстанции — реактивные метаболиты кислорода, дериваты арахидоновой кислоты, лейкотриены и др. Последние увеличивают проницаемость сосудистой стенки и сокращение гладких мышц. Секретируемые макрофагами биологически активные вещества играют важную роль в физиологических и патологических процессах, в том числе и при действии антигенов. Фагоциты при помощи медиаторной системы разрушают внеклеточные объекты, размер которых исключает возможность их поглощения [Takeuchi N. et al., 1984].

К продуцируемым макрофагами биологически активным веществам относится фибронектин — высокомо-



лекулярный гликопротеид, выполняющий опсонизирующую и адгезивную функции. В растворимой форме он циркулирует в крови, лимфе и других тканевых жидкостях, а в нерастворимой содержится в соединительной ткани. Тканевый фибронектин локализуется между эндотелиальными клетками сосудов, в синусоидах печени. Фибронектин вовлекается в межклеточное взаимодействие и в процесс прикрепления клеток к субстрату, например кишечной палочки. Характеризуется фибронектин высоким аффинитетом к коллагену, фибрину, актину, гепарину и др. Он опсонизирует небактериальные частицы, увеличивает фагоцитарную активность купферовских клеток при действии различных патогенных агентов. Низкий уровень фибронектина отмечается у больных циррозом печени с угнетенной активностью купферовских клеток. В этой связи уровень циркулирующего фибронектина может служить показателем функциональной способности макрофагов печени [Foster P. et al., 1983].

Простагландины относятся к биологически активным соединениям, воздействующим на функциональное состояние ряда систем организма, в том числе и органов пищеварения. Они являются производными циклических полиненасыщенных жирных кислот, дериватами арахидоновой кислоты. Биосинтез простагландинов осуществляется макрофагами, клетками почек, эндокринных желез и др. На мембране клеток происходит синтез простагландинов, а в цитоплазме — катаболизм.

Основным механизмом действия простагландинов является их влияние на систему мембранных аденилциклаз. Рецепторы для простагландинов обнаружены на клетках разных тканей, в том числе и желудочно-кишечного тракта. Эндогенные простагландины, содержащиеся в слизистой оболочке желудка, предупреждают ее повреждение, поддерживают резистентность, стимулируют слизеобразование, повышают стабильность лизосом эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка, т. е. оказывают протективный эффект.

Простагландины различных серий Е, F, А регулируют клеточный и гуморальный ответ. Они ингибируют активность Т-лимфоцитов, угнетают продукцию антител, миграцию макрофагов, взаимодействуют с лимфокинами и др. [Ninpermann J., 1984]. Простагландины, очевидно, играют роль медиатора между макрофагальным фагоцитозом и подвижностью клеток в очагах воспаления, т. е. являются иммунорегуляторами воспалительных процессов.



Угнетение синтеза простагландинов приводит к увеличению иммунного ответа. Наиболее существенная роль в регуляции иммунного ответа принадлежит простагландину  $E_2$ , синтез которого при ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта увеличен. Изменение уровня простагландинов,  $E$  наблюдается при активном хроническом гепатите, циррозе печени, особенно первичном билиарном циррозе [Логинов А. С., Маркова М. А., 1979; Laffi G., 1983].

Макрофаги посредством медиаторов — монокинов — усиливают синтез коллагена, пролиферацию фибробластов, эндотелия сосудов. От функции макрофагов существенно зависят развитие и исход фибропластических процессов. Не исключено, что одной из причин фиброза печени, цирроза может явиться недостаточность поступления макрофагов в зону регенерации.

Изменения функциональных свойств фагоцитирующих клеток вызывают различные вещества эндогенного и экзогенного характера — лимфокины, инфекционные агенты, лекарственные препараты.

Макрофаги обладают уникальной способностью активироваться под действием веществ различной природы. Активаторами тканевых макрофагов являются бактериальные полисахариды, пептидогликаны, иммуноглобулины, иммунные комплексы, комплемент, интерферон и др. В отличие от резидентных макрофагов размеры активированных клеток увеличены, их активность резко возрастает, повышаются секрция лизосомальных ферментов, цитотоксический эффект, чувствительность к хемотаксическим стимулам, изменяется уровень цГАМФ и др. При хронических воспалительных заболеваниях органов пищеварения циркулирующие моноциты находятся в активированном состоянии [Tanner A., Wright R., 1984]. В местах повреждения тканей желудочно-кишечного тракта высвобождаются продукты секрции макрофагов, антипротеазы и свободные радикалы, влияющие на воспалительные процессы. Активация клеток макрофагально-моноцитарной системы при обострениях язвенного колита, по мнению ряда авторов, может играть существенную роль в повреждении слизистой оболочки толстой кишки. Степень активации моноцитов при болезни Крона существенно не изменена, что не подтверждает гипотезу о значении дефекта макрофагально-моноцитарной системы в ее генезе.

Большую роль макрофаги играют в антибактериальном иммунитете. Схематично можно представить, что лимфоциты попадают в очаг инфекции, где реагируют с микробами,



выделяя лимфокины. Последние обуславливают рекрутирование моноцитов из крови в очаг и их активацию. Следовательно, специфический иммунитет опосредуется Т-лимфоцитами, но элиминация бактерий и других патогенных агентов осуществляется активированными макрофагами.

**Фагоциты и специфический иммунный ответ.** Фагоцитоз как общебиологическая реакция организма имеет отношение не только к факторам неспецифической защиты, но и специфического иммунного ответа [Адо А. Д., 1978]. Макрофаги принимают участие в элиминации антигенов, переработке их в иммуногенную форму и представлении Т-лимфоцитам, кооперации Т- и В-лимфоцитов и др.

Для развития иммунного ответа к большинству тимусзависимых антигенов необходимо взаимодействие трех типов клеток: Т-, В-лимфоцитов и макрофагов. Одна из главных функций макрофагов в системе клеточной кооперации — приведение антигена в иммуногенную форму [Allen P., Unanue E., 1984]. Большая часть антигена (70—90 %), захваченного макрофагами, полностью разрушается гидролитическими ферментами. Оставшаяся меньшая часть антигена выводится на поверхность фагоцита в иммуногенной форме, защищенной от катаболизма и эндоцитоза. Антиген, ассоциированный с макрофагами, более иммуногенен, чем нативный. Взаимодействие макрофагов с Т- и В-лимфоцитами контролируется генетически и ограничено Т-зависимыми антигенами.

Одним из факторов, повышающих иммуногенность антигена на поверхности макрофага, являются Ia-белки — продукты иммунорегуляторных генов. Ia-антигенная система весьма полиморфна и полифункциональна. Она имеет решающее значение в запуске Т-зависимого иммунного ответа. Заслуживает внимания тот факт, что способность экспрессировать Ia-антигены выявлена у эпителиальных клеток тонкой кишки взрослых крыс в условиях эксперимента. При этом число эпителиальных клеток, экспрессировавших Ia-антигены, коррелирует с числом межэпителиальных лимфоцитов, относящихся к T8<sup>+</sup>-клеткам. В соответствии с современными представлениями макрофаги презентуют чужеродный антиген Т-лимфоцитам не в чистом виде, а в комплексе с собственными Ia-белками, экспрессированными на мембране клеток. Одним из факторов, ингибирующих экспрессию макрофагами Ia-антигенов, является  $\alpha$ -фетопротейн, продукция которого резко возрастает при гепатоцеллюлярном раке.



Макрофаги принимают участие в инициировании иммунного ответа, опосредуют межклеточное взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами, выступая в роли клеток, передающих от антигенраспознающего Т-лимфоцита специфический сигнал включения В-лимфоциту. Обработывая соответствующим образом и передавая антигенный стимул лимфоцитам, макрофаги активируют их. Потенциальные функциональные свойства лимфоцитов могут быть реализованы лишь при участии макрофагов, они необходимы для реализации гуморальной и клеточной форм иммунного ответа. Зависит от макрофагов ответ лимфоцитов на неспецифические митогены — ФГА, Кон А, а также продукция лимфокинов. В эффекторной фазе клеточного иммунного ответа наряду с Т-лимфоцитами участвуют и макрофаги, оказывая неспецифическое токсическое действие на клетки-мишени. Фагоциты элиминируют иммунные комплексы или, напротив, повышают их патогенность, увеличивают цитотоксическую активность продуцируемых антител в комплексе с компонентом. Макрофаги необходимы для пролиферации Т-лимфоцитов, индукции реакций повышенной чувствительности замедленного типа, иммунной толерантности, аутоиммунных реакций. Следовательно, лимфоцитам, медиаторам и макрофагам принадлежит ведущая роль в реализации специфического иммунитета.

**Клетки Купфера.** С клетками моноцитарно-макрофагального ряда тесно связаны клетки Купфера, формирующие постоянную популяцию клеток печени, способную к фагоцитозу, пиноцитозу, поглощению иммунных комплексов и др. Клетки Купфера, закрепленные в строуме органа, его соединительнотканый каркас, относятся к фиксированным макрофагам. Они реагируют с Ki-M<sub>2</sub> моноклональными антителами и составляют около 80 % от общего числа макрофагов печени. По объему клетка Купфера почти в 10 раз меньше гепатоцита. Жизненный цикл взрослых тканевых макрофагов, в том числе клеток Купфера, длится от 2—3 мес до 1 года и более. Зрелые макрофаги почти полностью лишены способности делиться и синтезировать ДНК. Некоторые исследователи считают, что фиксированные тканевоспецифические макрофаги (клетки Купфера) наряду с перитонеальными макрофагами, нейроглией и др. образуются не только в костном мозге, но и местно [Bjorneboye M. et al., 1976, 1983].

Иммуномодуляторы и, в частности, зимозан стимулируют миграцию моноцитов из костного мозга в кровь и последующее их поступление в печень, где они трансформиру-



ются в клетки Купфера. В экстремальных условиях возможна не только миграция предшественников моноцитов из костного мозга, но и поступление некоторого количества зрелых макрофагов из других органов — селезенки, легких, брюшной полости. Указанное явление наблюдается после частичной гепатэктомии.

Поступление моноцитов из крови в ткань и их превращение в макрофаги происходит постоянно в физиологических и патологических условиях. Моноциты выходят из сосудистого русла в ткани и адаптируются там к условиям микросреды, микроокружения. Массовый катаболизм отживших макрофагов наблюдается в легких, селезенке, лимфатических узлах. Некоторые исследователи полагают, что печени принадлежит важная роль в рециркуляции мононуклеаров. Между моноцитами крови, купферовскими клетками и альвеолярными, перитонеальными макрофагами имеется определенное динамическое равновесие. Если происхождение макрофагов из моноцитов крови не вызывает сомнений, то вопрос о возможности перемещения фиксированных дифференцированных макрофагов, например клеток Купфера, остается открытым. Можно допустить возможность в экстремальных условиях перемещения клетки Купфера из печеночного синусоида с кровотоком в другие органы, например легкие.

На купферовских клетках, так же как и на других макрофагах, имеются рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов и C3-компонента комплемента. Высказывается предположение, что C3-рецепторы более тесно ассоциируются с фазой прилипания, а Fc-рецепторы — с фазой поглощения. Процессы фиксации антигена и его поглощения клеткой Купфера и перитонеальным макрофагом имеют общие черты. Однако о дальнейшей «судьбе» антигена, поглощенного клеткой Купфера, известно немного. В условиях эксперимента показано, что купферовские клетки наряду с эндотелиальными клетками и в меньшей степени гепатоцитами участвуют в метаболизме антигенов [Heil M. et al., 1984]. Следовательно, в клетках Купфера может происходить преобразование антигена в высокоиммуногенную форму либо полное его расщепление.

Клетки Купфера представляют антиген лимфоцитам желудочно-кишечного тракта. Это представление ограничено главным комплексом гистосовместимости. Экспрессированные на поверхности клеток Купфера антигены могут активировать Т-лимфоциты, способствовать их бластной трансформации, пролиферации, выделению лимфокинов.



Имеются сообщения, согласно которым клетки Купфера в условиях эксперимента повышают цитотоксический эффект лимфоцитов в отношении аутологичных гепатоцитов, супрессируют пролиферативный ответ лимфоцитов на Кон А. С фагоцитарной способностью купферовских клеток связана фиксация иммунных комплексов в ткани печени, сопровождающаяся распространенными некрозами ее паренхимы.

Клетки Купфера в значительной степени обуславливают резистентность ткани печени к действию патогенных агентов и прежде всего инфекционных. Они способны к адаптивной перестройке, могут поглощать большое количество антигенов (аутологичные эритроциты, эндотоксины грамотрицательной флоры кишечника, грубодисперсные частицы латекса, угля и др.). Крупные коллоидные частицы, поступающие в кровь, элиминируются в первую очередь макрофагами печени, селезенки, легкого.

При угнетении поглотительной способности клеток Купфера энтеробактерии накапливаются не только в общей циркуляции, но и непосредственно в печени. Такая картина наблюдается при вирусном, алкогольном гепатите. Резкое угнетение фагоцитарной активности отмечается на поздних стадиях алкогольного цирроза печени.

В физиологических условиях клетки Купфера могут участвовать в клиренсе IgE. При недостаточности поглотительной способности печени IgE начинает накапливаться в крови, в связи с чем у больных циррозом печени, особенно вирусной и алкогольной этиологии, нередко отмечается повышение содержания IgE в крови [Levo Y., Shalit M., 1981].

Экспериментальные данные позволяют предположить, что клетки Купфера выполняют не только обезвреживающую функцию, но и принимают участие в репарационных процессах.

Наряду с общими свойствами, характерными для всех клеток моноцитарно-макрофагального ряда, купферовские клетки одновременно реализуют специализированные функции печени. Помимо обезвреживающей и поглотительной функций, они участвуют в обмене липидов, желчных пигментов, глюкокортикостероидов и др. Между макрофагами печени и гепатоцитами существует постоянное взаимодействие. Усиление или ослабление функции клеток Купфера влечет за собой изменение функциональной способности гепатоцитов.

Макрофаги присутствуют также в стенке тонкой кишки.



Им принадлежит важная роль в физиологических и патологических процессах, развивающихся в тонкой кишке, фагоцитозе бактерий, разрушенных клеток, секреции ферментов, монокинов, удалении свободного антигена или находящегося в комплексе с IgA [Beeken W. L., Gunbel A. P., 1983].

**Полнуклеарные фагоциты.** Способность к фагоцитозу присуща не только мононуклеарам, но и полинуклеарам, в основном нейтрофилам. Роль эозинофилов и базофилов в общем фагоцитарном потенциале невелика. У здоровых лиц до 34 % лейкоцитов периферической крови обладает фагоцитарной активностью, из них 48 % составляют моноциты и 52 % нейтрофилы. Последние представляют собой высокодифференцированные короткоживущие клетки, попадающие в периферическую кровь из костного мозга после 2 нед созревания. Они циркулируют в кровотоке в течение нескольких часов. Нейтрофилы практически полностью созревают в костном мозге, выполняют свои функции без дополнительной перестройки, менее пластичны по сравнению с макрофагами, быстрее разрушаются. В циркуляции они обмениваются каждые 5 ч. Попадая в ткани, нейтрофилы живут в них 2—5 сут, почти не меняясь морфологически. Нейтрофилы подвижны, способны отвечать на хемотаксические стимулы, содержат гранулы с ферментативной и бактерицидной активностью, фагоцитируют. Основные этапы гранулоцитарного фагоцитоза: хемотаксис, опсонизация, поглощение и внутриклеточное переваривание. Нейтрофилы хотя и обладают фагоцитарной активностью, тем не менее не в состоянии обеспечить иммуногенность антигена и индуцировать иммунный ответ.

На поверхности нейтрофилов расположены разнообразные рецепторы, обуславливающие их чувствительность к действию многочисленных агентов. Нейтрофилы располагают рецепторами для Fc-фрагмента иммуноглобулинов и C3-компоненту комплемента. По данным разных исследователей, в крови здоровых лиц содержится 55—95 % нейтрофилов с рецепторами для C3-компонента комплемента и 20—98 % нейтрофилов с рецепторами для IgG. Представляют интерес сообщения о наличии на нейтрофилах особых рецепторов для агрегированного IgG и иммунных комплексов. Кроме того, на поверхности нейтрофилов обнаружены структуры, рецептирующие гистамин, простагландины, кортикостероиды и др. [Маянский А. Н., 1983].



Выраженные изменения количественного содержания нейтрофилов, их функциональных свойств приводят к развитию патологических процессов. Функциональные нарушения нейтрофилов проявляются дефектом подвижности, миграции, угнетением способности прилипания к объектам фагоцитоза, образованием кислородных радикалов и др. Вторичные приобретенные нарушения функций гранулоцитов могут возникать при различных заболеваниях, прежде всего крови, а также при циррозе печени, болезни Крона, саркоидозе, некоторых вирусных и бактериальных инфекциях. При этом страдают различные фазы фагоцитоза. Сохранность физиологических параметров системы полиморфно-ядерных лейкоцитов определяет эффективность инактивации бактерий путем полноценного и завершенного фагоцитоза. Структурно-биохимические нарушения врожденного или приобретенного характера в системе полиморфно-ядерных лейкоцитов ведут к возникновению недостаточности микрофагальной системы.

Нейтрофилы и моноциты, составляющие основное ядро фагоцитирующих клеток, определяют в известной степени развитие типовых патологических процессов — острого и хронического воспаления, репарации, регенерации и др. Нейтрофилы играют существенную роль при клинических состояниях, сопровождающихся повышенной продукцией антител, фиксирующих комплемент, в результате чего вырабатывается фактор, хемотаксичный для нейтрофилов. Первыми в очаг воспаления устремляются нейтрофилы, формирующие демаркационный вал с участием медиаторов воспаления, С3, С5, кининов и др. Кроме того, сами нейтрофилы обладают цитотоксическими свойствами, включаются в развитие воспалительного процесса, определяя в известной мере его дальнейшее течение и исход. Затем в очаге воспаления накапливаются мононуклеарные фагоциты, принимающие участие в его санации, ликвидации органических разрушений, восстановлении тканевого дефекта.

Макрофаги и нейтрофилы отличаются по особенностям реагирования, функциональным свойствам, чувствительности к опсонинам, хематтрактантам, объектам фагоцитоза, ультраструктуре вакуолизосомального аппарата, обеспечивающего поглощение, переваривание, секреторную активность фагоцитов.

Представляет интерес соотношение функциональной способности двух систем фагоцитирующих клеток — гранулоцитов и моноцитов. Так, несостоятельность функций



полиморфно-ядерных лейкоцитов и усиленный фагоцитоз распадающихся клеток макрофагами могут способствовать возникновению гнойного воспаления. Первичная несостоятельность системы моноцитарных фагоцитов, разобщение ее функционирования с системой полиморфно-ядерных лейкоцитов приводят к формированию гранулематозного воспаления. Дефектные макрофаги служат в определенных условиях источником образования эпителиоидных и гигантских клеток.

**Эозинофилы.** Фагоцитарная активность эозинофилов в отличие от нейтрофилов невелика. На мембране эозинофилов имеются рецепторы для Fc-фрагмента IgG, IgE и комплемента. Эти клетки обладают чувствительностью к хемотаксическим стимулам, синтезируют ферменты — пероксидазу, гистаминазу и др., фагоцитируют комплексы антиген-IgE-антитело, взаимодействуют с тучными клетками. Эозинофилы участвуют в защите организма от аллергенного воздействия в качестве антителозависимых фагоцитов, ограничивая тем самым проявления гиперчувствительности немедленного типа — атопии, пищевой, медикаментозной аллергии и др.

Увеличение числа эозинофилов не только в сыворотке, но и в тканях отмечается при первичном склерозирующем холангите, язвенном ректоколите, эозинофильном гастроэнтерите [Heatley R., James R., 1979; Rosenkrans P. et al., 1980]. Наиболее существенна роль эозинофилов при паразитарных инвазиях желудочно-кишечного тракта. Клинические синдромы и патологические изменения, связанные с гельминтной инвазией, определяются жизненным циклом паразита и реакцией организма. Для паразитарных инфекций характерно наличие эозинофилии с абдоминальными болями, потерей массы тела, анорексией, крапивницей, гипериммуноглобулинемией E.

#### **ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ФАГОЦИТОВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

За последние годы получен фактический материал, демонстрирующий различные нарушения функциональных свойств фагоцитирующих клеток при хронических заболеваниях органов пищеварения. При этом имеет место изменение миграционной, хемотаксической, адгезивной, ферментативной, бактерицидной активности [Altin M. et al., 1983; Yousif-Kadaru A. et al., 1984].



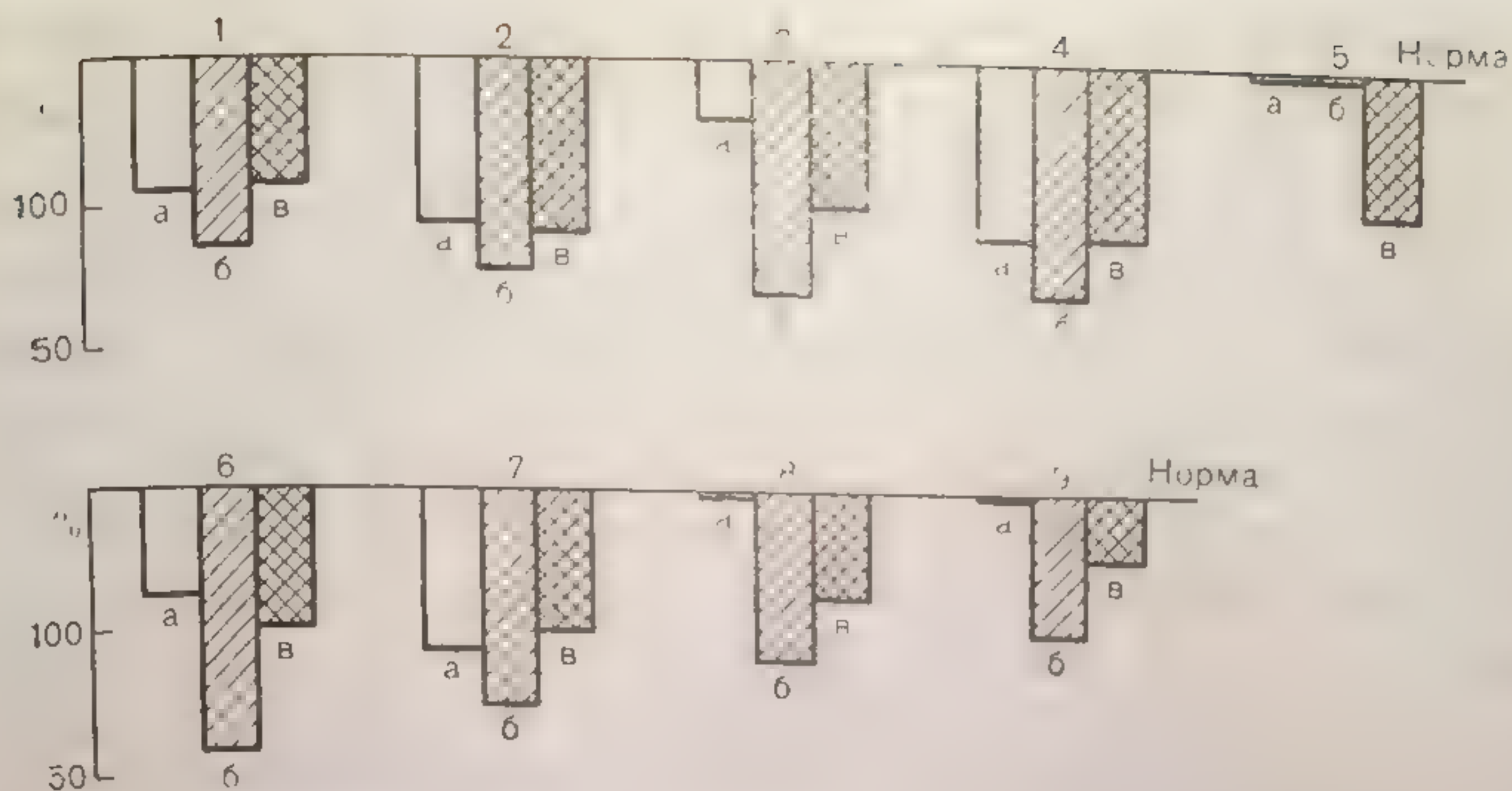


Рис. 24. Угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови при хроническом гепатите и циррозе печени.

По оси абсцисс: 1 — аутоиммунный гепатит, 2 — хронический активный гепатит HBsAg+, 3 — хронический активный гепатит HBsAg-, 4 — хронический холестатический гепатит, 5 — хронический персистирующий гепатит, 6 — первичный билиарный цирроз, 7 — активный цирроз печени HBsAg+, 8 — активный цирроз печени HBsAg-, 9 — алкогольный цирроз печени; показатели фагоцитоза: а — фагоцитарное число, б — фагоцитарный индекс, в — завершенность фагоцитоза; по оси ординат: число больных с угнетенной фагоцитарной активностью лейкоцитов.

Фагоцитарная активность лейкоцитов (нейтрофилов и моноцитов периферической крови) является одним из показателей состояния естественной резистентности. Результаты выполненного нами исследования показали, что изменения фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови характеризуются прежде всего снижением фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, показателя завершенности фагоцитоза. Максимальной выраженности указанные изменения достигали при хронических вирусных поражениях печени с персистенцией антигена вирусного гепатита В, а также при аутоиммунных и холестатических поражениях печени (рис. 24).

Показатели фагоцитарной активности при хронических заболеваниях органов пищеварения меняются в основном однонаправленно, однако строгого параллелизма между ними не отмечается. В 50—93 % случаев и наиболее существенно снижается фагоцитарный индекс (количество микробных тел, поглощенных одним фагоцитом) до  $5,7 \pm 0,8$  (в контроле  $7,8 \pm 0,6$ ). Анализ полученных данных позволяет рассматривать его как наиболее информатив-



ный показатель интенсивности фагоцитоза. В меньшей степени снижаются показатели завершенности фагоцитоза и фагоцитарное число. В ряде случаев активного хронического гепатита, цирроза печени, холецистита, энтерита и колита наблюдается повышение числа фагоцитирующих клеток на фоне сниженного фагоцитарного индекса и показателя завершенности фагоцитоза. По всей вероятности, данный феномен представляет компенсаторную реакцию со стороны системы фагоцитирующих клеток.

Многие исследователи отмечают при активных заболеваниях печени угнетение хемааттрактантных свойств сыворотки, способности нейтрофилов и моноцитов к фагоцитозу, проявляющееся снижением числа лейкоцитов, участвующих в фагоцитозе, фагоцитарного индекса, а также теста восстановления нитросинего тетразола [Yousif-Kadaru A. et al., 1984]. Последний является результатом активации гексозомонофосфатного шунта, отражает способность нейтрофилов к завершенному фагоцитозу.

Лейкопения является нередким признаком хронических диффузных поражений печени. С лейкопенией связаны рецидивы воспалительных заболеваний, утяжеляющих течение основного процесса, лимитирующих проводимую терапию. В частности, при циррозе печени происходит активное удаление из циркуляции и разрушение форменных элементов крови в увеличенной селезенке. Снижение числа циркулирующих гранулоцитов и моноцитов сопровождается компенсаторным усилением грануло- и моноцитопоза на уровне клеток-предшественников. На ранних стадиях цирроза печени это обстоятельство может играть компенсаторную роль в поддержании клеточного состава крови. Однако более поздние стадии заболевания характеризуются продукцией дефектных в функциональном отношении гранулоцитов и моноцитов с угнетенной способностью к фагоцитозу.

При хронических заболеваниях органов пищеварения происходит угнетение не только направленной, но и спонтанной миграции и адгезии лейкоцитов периферической крови (рис. 25). Феномен спонтанной миграции заключается в способности клеток к активному передвижению *in vitro* без воздействия индуцирующих факторов. Спонтанная миграция лейкоцитов — активный динамический процесс, определяемый рядом факторов: жизнеспособностью клеток, их функциональной активностью, температурой, значением pH, концентрацией ионов дивалентных металлов и др.



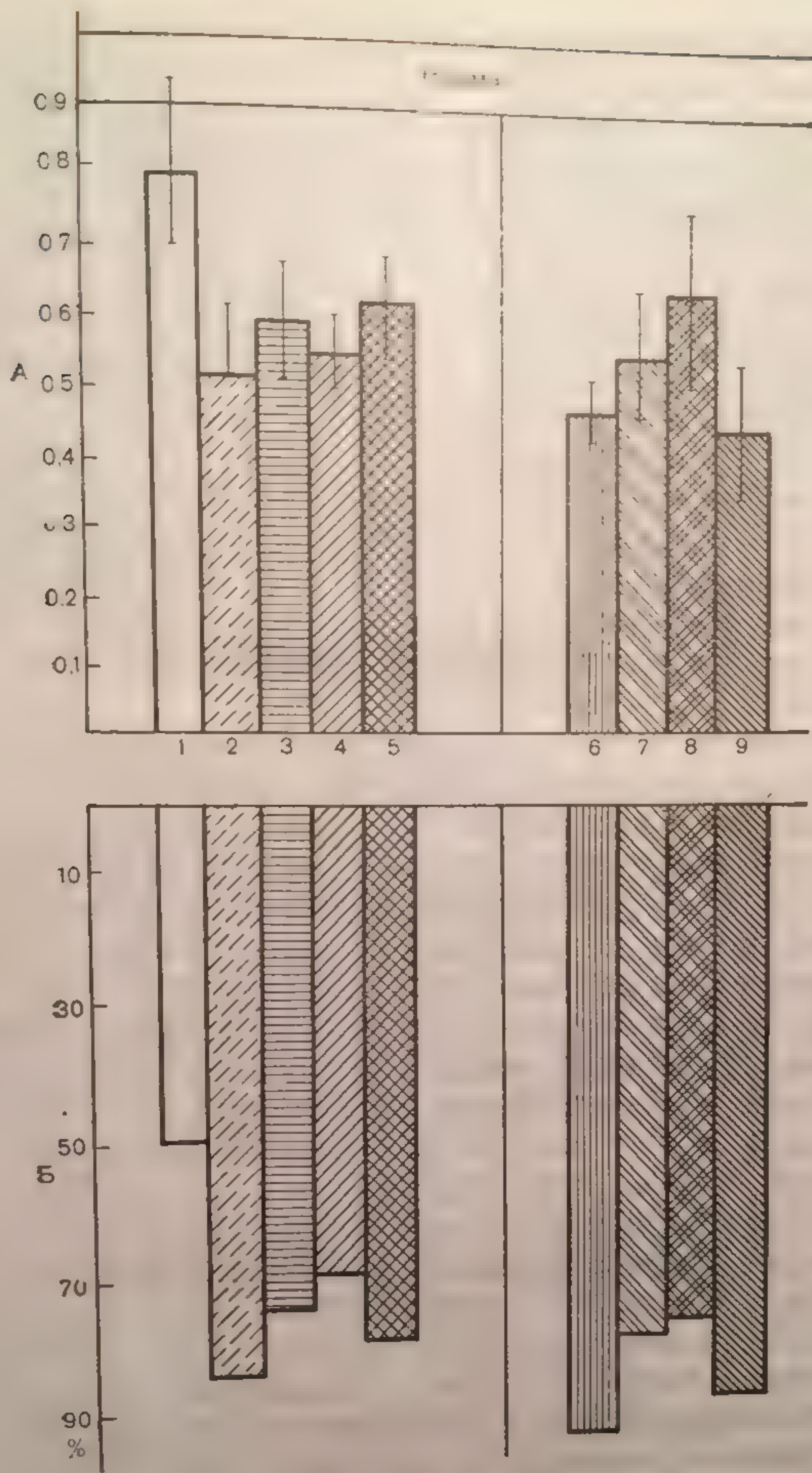


Рис. 25. Спонтанная адгезия моноцитов при хроническом активном гепатите и циррозе печени.

По оси абсцисс: 1 — хронический персистирующий гепатит, 2 — хронический активный гепатит  $HB_sAg^+$ , 3 — хронический активный гепатит  $HB_sAg^-$ , 4 — аутоиммунный гепатит, 5 — хронический холестатический гепатит, 6 — активный цирроз печени  $HB_sAg^+$ , 7 — активный цирроз печени  $HB_sAg^-$ , 8 — алкогольный цирроз печени, 9 — первичный билиарный цирроз; по оси ординат: индекс адгезии (A), число больных (B).



Изменение спонтанной миграции моноцитов и нейтрофилов может иметь место при разных заболеваниях органов пищеварения. Наиболее существенное снижение спонтанной миграции лейкоцитов периферической крови мы наблюдали при активном хроническом гепатите и циррозе печени — в 50—75 % случаев. Феномен спонтанной миграции лейкоцитов может быть использован для определения функционального дефекта нейтрофилов, оценки действия лекарственных препаратов, контроля за эффективностью проводимой терапии, прогнозирования болезни.

Угнетение фагоцитарной активности может способствовать внутриклеточному персистированию антигена, в том числе и HB<sub>s</sub>-антигена, который обнаруживается в лейкоцитах периферической крови. По нашим данным, при персистенции HB<sub>s</sub>-антигена в крови больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени фагоцитоз в основном носит незавершенный характер.

Изменение функциональных свойств фагоцитов при хронических заболеваниях органов пищеварения может быть обусловлено как дефектом самих клеток, так и действием различных сывороточных факторов [Yousif-Kadaru A. et al., 1984]. Отрицательное влияние на функции фагоцитов оказывают продукты тканевого распада, эндотоксины, иммунные комплексы, циркулирующие в избыточном количестве и вызывающие функциональную перегрузку клеток. Так, по мнению некоторых исследователей, наблюдающееся при болезни Крона и язвенном колите изменение миграционной способности лейкоцитов может быть обусловлено именно циркулирующими иммунными комплексами. Образование гранул в слизистой оболочке кишечника при болезни Крона и некоторые ее клинические проявления связывают с нарушениями фагоцитарной активности гранулоцитов. При хроническом холецистите одни исследователи наблюдали снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, в то время как другие не выявили существенных изменений в системе фагоцитов.

Особый интерес представляет вопрос о соотношении функциональной активности фагоцитов периферической крови и тканевых макрофагов, а также об интенсивности фагоцитарных процессов непосредственно в тканях пораженных органов при хронических заболеваниях органов пищеварения. Однако данные литературы по этому вопросу малочисленны и неопределенны. Сравнительное изучение функциональной активности фагоцитов периферической крови и печени не позволило нам выявить каких-либо



четких соотношений и взаимозависимости. У большинства больных аутоиммунным, HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативным хроническим активным гепатитом и циррозом печени преобладало одновременное снижение способности фагоцитирующих клеток периферической крови и ткани печени, выраженное в различной степени в зависимости от формы, активности болезни и характера иммунокорригирующей терапии. Интенсивно фагоцитирующие клетки в печени встречались в ряде случаев у больных хроническим гепатитом вирусной (HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивным), алкогольной этиологии, а также при нарушениях обмена (гемохроматоз, гемосидероз и др.) с относительно благоприятным течением заболевания, слабой и умеренной активностью процесса. Фагоцитарная способность лейкоцитов периферической крови у этих больных существенно не менялась по сравнению со здоровыми лицами либо была незначительно угнетена.

Количественный ультраструктурный анализ иммунокомпетентных клеток биоптатов печени при HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном хроническом активном гепатите показал, что 8,3—41,6 % мононуклеарных фагоцитов непосредственно контактируют с гепатоцитами. Их число существенно возрастало у нелеченых больных с выраженной активностью процесса, что позволяет предположить участие мононуклеарных фагоцитов в деструкции, некрозе гепатоцитов при хроническом активном гепатите. Видимо, макрофаги оказывают зависимый от антител цитотоксический эффект, который протекает по типу внутриклеточного или внеклеточного разрушения мишени.

При язвенном колите также установлена обратная зависимость между степенью воспалительных изменений в кишечнике и числом макрофагов. При слабой активности процесса, относительно благоприятном течении заболевания отмечается наибольшее число мононуклеарных фагоцитов в стенке кишечника. У больных с высокой степенью активности, рецидивирующим и особенно прогрессирующим течением язвенного колита общее число клеточных элементов, особенно макрофагов, существенно меньше. Воспалительная реакция, развивающаяся в слизистой оболочке толстой кишки при болезни Крона и язвенном колите, характеризуется относительно низким кругооборотом макрофагов и умеренной их токсичностью. У 50 % больных язвенным колитом и болезнью Крона наблюдается умеренная гиперпродукция моноцитов [Beeken W., Gundersen R., 1983].



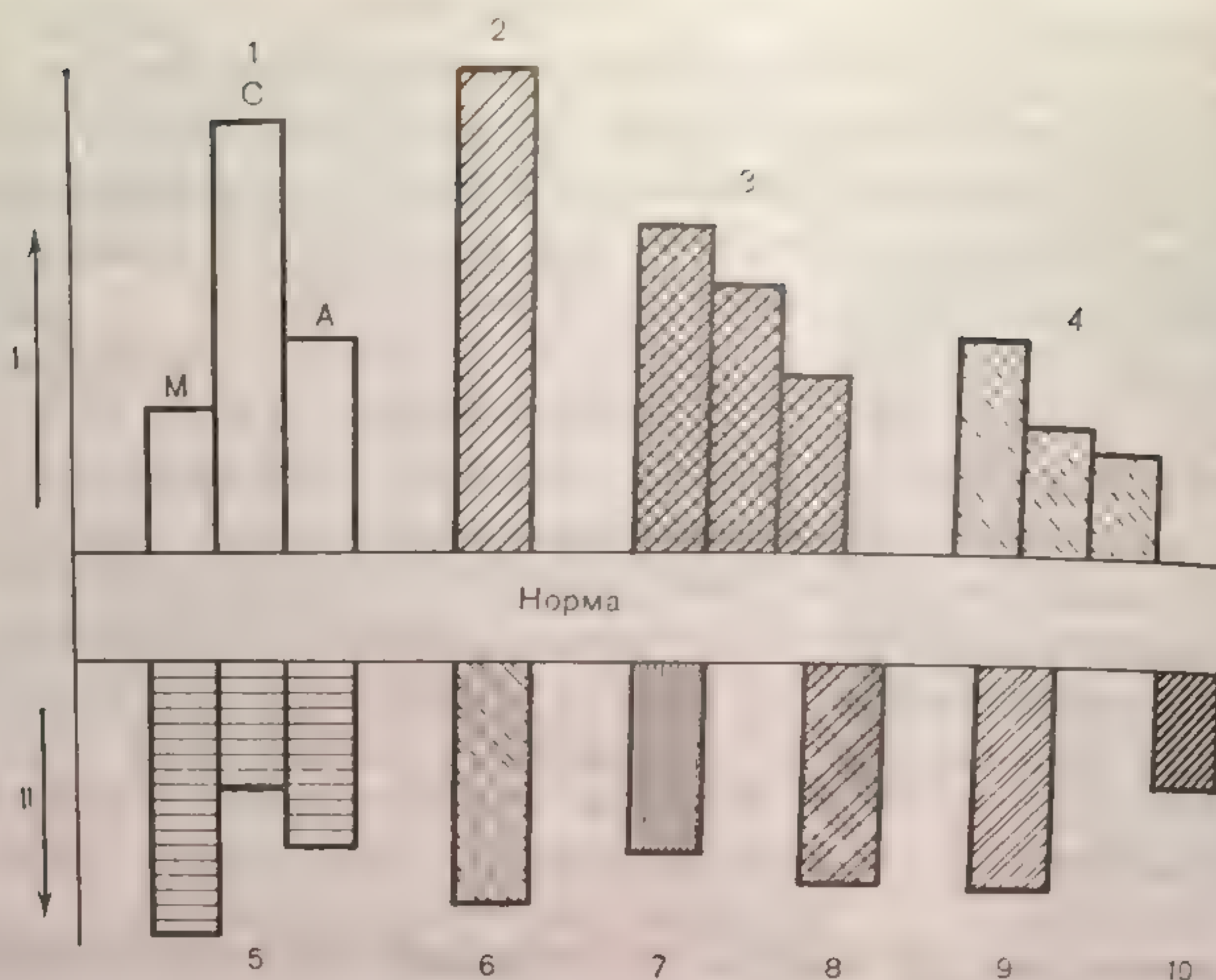


Рис. 26. Показатели естественной резистентности и специфического иммунитета при хронических заболеваниях печени.

По оси абсцисс: 1 — содержание иммуноглобулинов, 2 — содержание циркулирующих иммунных комплексов, 3 — аутоантитела к субклеточным структурам, 4 — аутоантитела к белкам сыворотки, 5 — показатели фагоцитоза, 6 — миграционная активность моноцитов, 7 — адгезивная активность моноцитов, 8 — Е-РОК, 9 — содержание комплемента, 10 — содержание лизоцима; по оси ординат — показатели иммунитета (I) и естественной резистентности (II).

Определение соотношения реакций специфического иммунитета и естественной резистентности показало, что при многих хронических болезнях органов пищеварения отмечается угнетение факторов неспецифической защиты — фагоцитоза, спонтанной миграции, адгезии, розеткообразования, БТЛ при действии ФГА и др. (рис. 26). Однако воздействие на иммунную систему антигенов различной специфичности сопровождается активизацией ее функций, что подтверждается увеличением торможения миграции лейкоцитов, адгезии моноцитов, бластной трансформации лимфоцитов, а также возрастанием содержания иммуноглобулинов, антител, иммунных комплексов.

Возможной причиной угнетения функциональной способности лейкоцитов может служить непосредственное действие инфекционно-токсических агентов: вирусов, микробов, токсинов, продуктов тканевой деструкции, а также лимфокинов. Функциональная перегрузка фагоцитов перечисленными агентами приводит к нарушению элиминации



иммунных комплексов, их длительной персистенции. Иллюстрирует этот процесс соотношение фагоцитарной активности циркулирующих лейкоцитов и иммунных комплексов. Так, в наших наблюдениях максимальное возрастание числа циркулирующих иммунных комплексов, например у больных активным хроническим гепатитом и циррозом печени, нередко ассоциировалось с выраженным угнетением фагоцитоза. Восстановление фагоцитарной активности лейкоцитов под влиянием терапевтических средств приводит к уменьшению содержания иммунных комплексов при заболеваниях органов пищеварения.

Иммунные механизмы, опосредованные Т- и В-системой лимфоцитов, принимают участие в регуляции функциональной активности фагоцитов, подтверждением чему служит изменение миграционной, адгезивной способности нейтрофилов, моноцитов и макрофагов под влиянием иммунных комплексов, лимфокинов. Последние продуцируются сенсibilизированными Т-лимфоцитами больных при действии специфических антигенов — мембранных и цитоплазматических структур гепатоцитов, клеток кишечного эпителия, белковых фракций желчи, антигена вирусного гепатита В и др.

Резюмируя изложенный материал, можно сказать, что факторы естественной резистентности и специфического иммунитета при хронических заболеваниях органов пищеварения тесно взаимосвязаны, взаимообусловлены и взаимозависимы. Изменения функциональных свойств фагоцитирующих клеток могут быть как первичными, генетически обусловленными, так и возникать вторично, в результате основного заболевания, усугубляя его течение и исход, способствуя повреждению тканей желудочно-кишечного тракта. Определение фагоцитарной, миграционной, адгезивной активности лейкоцитов позволяет составить представление о характере нарушений различных механизмов фагоцитоза при хронических заболеваниях органов пищеварения, в известной степени судить об активности процесса, его динамике, прогнозе и эффективности терапии.

#### СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА, ЛИЗОЦИМ И ИНТЕФЕРОН ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

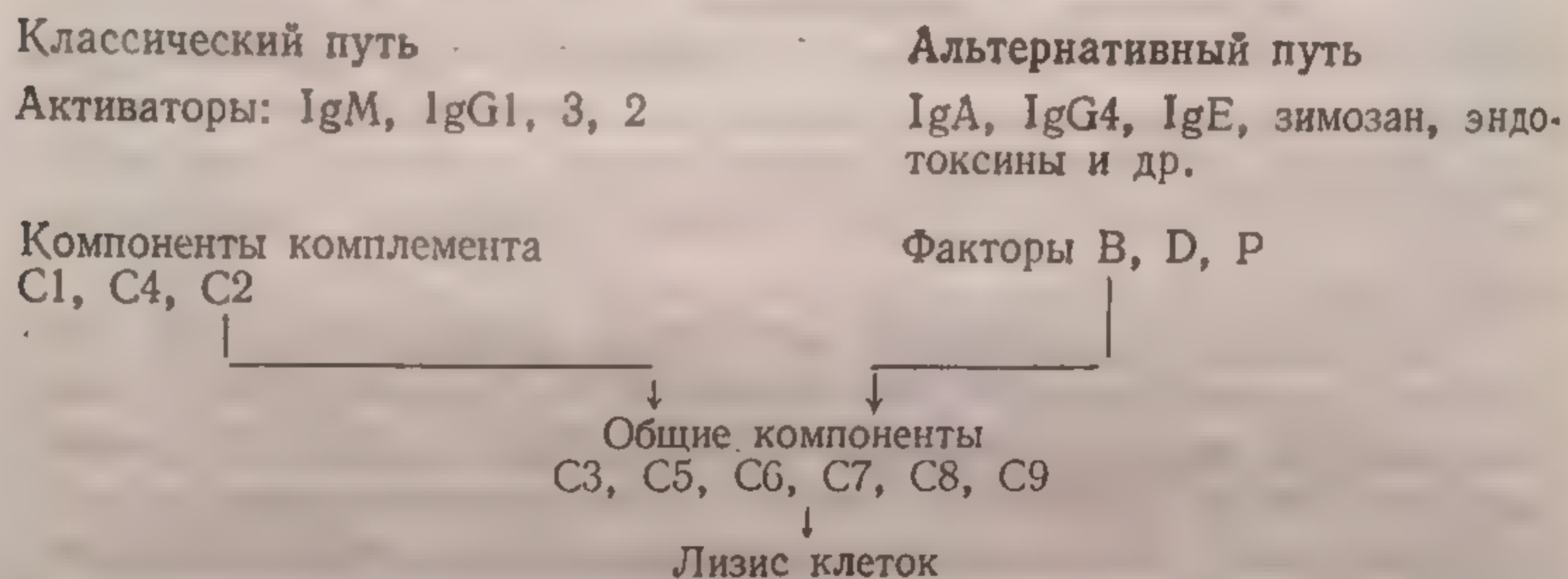
Система комплемента относится к важнейшим гуморальным эффекторным системам организма. Структура комплемента сложна, функции многообразны. Проду-



центами компонентов комплемента являются макрофаги, клетки костного мозга, печени, тонкой кишки, лимфатических узлов, легких и др. В частности, гепатоциты, клетки Купфера и эпителиальные клетки тонкой кишки синтезируют C1—C6-компоненты комплемента [Ramadori G. et al., 1984]. Комплемент весьма чувствителен к действию факторов различной природы — повышенной температуры, ультрафиолетовых лучей, протеолитических ферментов, в том числе синтезируемых поджелудочной железой и др.

Компоненты комплемента свободно циркулируют в крови в форме неактивных предшественников, которые в соответствующих условиях активизируются в строго определенном порядке по классическому или альтернативному пути (схема 1).

Схема 1. Пути активации комплемента



Классический путь активации характеризуется последовательным активированием 9 белковых компонентов комплемента, которые относятся главным образом к  $\beta$ -глобулинам и составляют 5—10 % всех белков плазмы крови. Основными активаторами классического пути являются IgG (IgG1, 3, 2), находящиеся в составе иммунных комплексов. Fc-фрагмент иммуноглобулинов, модифицированный присоединившимся антигеном, связывается с C3-компонентом комплемента.

Альтернативный путь инициируется различными агентами — IgA, IgE, IgG4, Т-независимыми антигенами, липополисахаридами, эндотоксинами бактерий, полианионами, левамизолом и др. Он включает фактор В, D, Р-пропердин C3; C5—C9 и сливается с классическим в один общий каскад на стадии C3.

Пропердин представляет собой  $\gamma$ -глобулин с молекулярной массой 220 000. Для альтернативного пути активации



пропердин не является абсолютно необходимым агентом, он лишь усиливает эффект взаимодействия других белковых компонентов системы.

Узловым моментом классического и альтернативного пути активации комплемента является C3. Активацию системы комплемента на поверхности различных клеток приводит к фиксации C3b на мембранах. C3b участвует в реакции активации C5 и образовании C5b. Последний связывается с C6—C9, в результате чего образуется макромолекулярный мембраноатакующий комплекс. Мембраноатакующая стадия обоих путей начинается с активации C5 и образования C5b, цитолитический потенциал которого стабилизируется в присутствии C6. При вовлечении в реакцию C7 образуется комплекс, необратимо фиксирующийся на мембране клеток. Процесс повреждения мембран завершается присоединением C8 и C9.

Одна из отличительных черт альтернативного пути — образование активного комплекса C5b, 6, 7, который способен прикрепляться к любой гидрофильной мембране. Последующее присоединение C8 и C9 приводит к реактивному лизису клеток в отсутствие антител и начальных компонентов комплемента [Migard E., 1983].

При болезнях органов пищеварения имеют место оба пути активации комплемента. Они взаимозависимы, регулируются определенными ингибиторами.

Комплемент может активироваться также свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой системой, лизосомальными ферментами лейкоцитов, РНК-содержащими вирусами и др. Активация системы комплемента и отдельных ее компонентов в организме оказывает различное биологическое влияние на клеточные мембраны, фагоцитоз, процессы воспаления, свертывания и др. C1—C4 вызывают повышение сосудистой проницаемости. C5, C6 обладают хемотаксической активностью в отношении нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов. Хемотаксическая активность комплемента имеет важное значение в развитии и течении воспаления, привлекая лейкоциты в область фиксации иммунных комплексов, C7—C9 обуславливают повреждение клеточной мембраны.

Комплемент способен вызывать лизис клеток человека, животных, а также бактерий. Отложение C3b на поверхности бактериальной клетки и опсонизация приводят к образованию отверстий в оболочке клетки. В процессе бактериолиза происходит разрушение поверхностной липолисахаридной оболочки микробной клетки. Лизоцим



завершает этот процесс. Комплемент действует самостоятельно как эффекторный механизм, реализующий зависящий от антител лизис клеток, и как фактор, способствующий фагоцитозу.

Системы комплемента и фагоцитов являются основными факторами неспецифической защиты организма, между которыми существует весьма тесная кооперация. Макрофаги синтезируют многие компоненты комплемента: C1, C1q, C2—C5, факторы B, D, P, имеют на своей поверхности рецепторы к некоторым из них. В свою очередь компоненты комплемента, прежде всего C3b, C5a, b, оказывают влияние на функцию макрофагов, в том числе клеток Купфера, их фагоцитарную, цитотоксическую активность, локомоцию, потребление кислорода, секрецию лизосомальных ферментов, синтез простагландинов и др.

Одна из важнейших биологических функций комплемента — иммунное прилипание. Оно способствует фагоцитозу, элиминации из организма бактерий и чужеродных клеток. Иммунные комплексы при участии комплемента способны неспецифически фиксироваться на различных клетках: макрофагах, лимфоцитах, сегментоядерных нейтрофилах, тромбоцитах, эозинофилах, тучных, гломерулярных клетках, клетках Купфера, гепатоцитах и др. Этот феномен обусловлен наличием на мембранах клеток соответствующих рецепторов для компонентов комплемента, в частности C3 и C4.

Иммунное прилипание комплекса к сосудистой стенке опосредуется через C3b, в меньшей степени через C4b. Комплемент принимает активное участие в регуляции количества иммунных комплексов и их элиминации. Активируя систему комплемента по классическому пути, иммунные комплексы образуют с его компонентами агрегаты, легко подвергающиеся фагоцитозу. При участии комплемента происходит разрыв связей между антигеном и антителом, растворение иммунных комплексов. При некоторых формах хронического гепатита и цирроза печени отмечается нарушение растворимости иммунных комплексов, их солюбилизации, связанное с угнетением активности комплемента. В результате увеличивается количество циркулирующих иммунных комплексов и отложение их в тканях.

Комплемент имеет важное значение в клиренсе иммунных комплексов, растворимых и нерастворимых. В феномене солюбилизации иммунных комплексов альтернативный путь активации комплемента играет основную роль, а



классический усиливает эффективность растворения. Можно предположить, что оба механизма действия компонента направлены на сохранение иммунного гомеостаза и предотвращение цитопатогенного действия иммунных комплексов. Дефекты системы компонента способствует развитию болезни иммунных комплексов.

Система компонента, альтернативный путь активации играют большую роль в формировании антибактериального иммунитета, обеспечении антимикробной защиты до развития специфического иммунного ответа. Комплемент принимает участие в индукции иммунного ответа. Так, С3 активирует клетки, вовлекаемые в кооперацию в первую очередь В-лимфоциты и макрофаги, обладающие соответствующими рецепторами. Присоединение С3 к В-лимфоцитам представляет собой обязательный второй сигнал для их активации, который они получают в дополнение к специфическому сигналу, исходящему от антигена.

Активированные компоненты системы компонента (С3, С3а) регулируют интенсивность иммунного ответа, в том числе синтеза поликлональных антител, вовлекаются в продукцию лимфокинов процесс супрессии лимфоцитов [Dierich M., Schulz T., 1984]. Поскольку большинство соединений, изменяющих функцию иммунокомпетентных клеток, образуются при активации С3 или С5, оба пути активации компонента одинаково важны для реализации иммунорегуляторной функции компонента.

Участие системы компонента в иммунных и воспалительных реакциях организма реализуется через посредство рецепторов к продуктам активации и расщепления компонентов компонента, имеющих на мембранах клеток разных типов [Ramadori G. et al., 1983; Sobel A. et al., 1983].

Содержание компонента и его отдельных компонентов определяется интенсивностью их синтеза и катаболизма. Исследование компонента осуществляется путем определения общей гемолитической активности  $CH_{50}$ , активности отдельных компонентов классического и альтернативного путей активации.

Для количественного определения содержания отдельных компонентов компонента в сыворотке применяют методы радиальной иммунодиффузии, ракетэлектрофореза, лазерной нефелометрии, моноклональных антител, иммуноферментный и др. В сыворотке здоровых лиц С3 составляет 1,23 мг/мл; С4—0,436 мг/мл; С5—0,07 мг/мл. Вариабельность количества компонентов компонента препятст-



вует использованию этих показателей в качестве диагностического критерия.

Тем не менее исследование системы комплемента позволяет судить об интенсивности его продукции, активации, потреблении, нарушениях в системе комплемента и ее ингибиторах.

При хронических заболеваниях органов пищеварения наблюдаются различные изменения структуры и функций комплемента. Следует подчеркнуть, что результаты исследования системы комплемента при заболеваниях печени достаточно противоречивы. В одних сообщениях авторы приводят данные об изменении содержания комплемента и его отдельных компонентов при различных формах активного хронического гепатита и цирроза печени, в других существенных изменений не отмечают [Morrison L. et al., 1984; Окомуга Н. Катэко М., 1984]. Чаще выявляется гипокомплементемия. Снижение общего количества комплемента и его отдельных компонентов, прежде всего С3, С4, фактора В и С1-ингибитора, максимально выражено при различных формах активного цирроза печени [Glud C., Jans M., 1982]. Мы наблюдали уменьшение общей гемолитической активности комплемента  $CH_{50}$ , коррелирующее с низким содержанием альбумина. Несколько реже наблюдается снижение содержания  $CH_{50}$ , С3, С4 при хроническом активном гепатите, в то время как при жировой дистрофии печени, гемохроматозе существенного изменения в содержании комплемента не отмечается.

Снижение уровней общего комплемента и его отдельных компонентов, особенно С3, может быть обусловлено фиксацией комплемента образующимися иммунными комплексами, усиленным катаболизмом, а также уменьшением синтеза компонентов комплемента клетками печени, тонкой кишки и др.

Одним из возможных механизмов повреждения желчных канальцев при первичном билиарном циррозе является комплементзависимое нарушение функций иммунной системы. Подтверждением этому служит усиленный катаболизм С3 [Jones E. et al., 1979; Thomas H. et al., 1979]. Этот процесс, по-видимому, обусловлен повышенным содержанием свободно циркулирующего С3b и увеличенной фиксацией иммунных комплексов клетками Купфера. Циркулирующие иммунные комплексы активируют систему комплемента, с помощью которого происходит повреждение клеток при хроническом активном гепатите, первичном билиарном циррозе.



При остром вирусном гепатите количество комплемента может оставаться нормальным и даже повышаться. Уменьшение содержания комплемента при затяжном гепатите прогностически неблагоприятно, так как отражает прогрессирующий характер заболевания. При гепатоме может быть увеличение содержания комплемента, по всей видимости связанное с интенсивной продукцией протеинов опухолевыми клетками печени. Увеличение содержания С3, С4, фактора В в сыворотке больных механической желтухой обусловлено усиленным их синтезом либо сниженным катаболизмом. Некоторые исследователи высказывают предположение, что в удалении компонентов комплемента из крови может принимать участие желчь [Morrison L. et al., 1984].

Наряду со снижением уровня некоторых компонентов комплемента при хронических заболеваниях печени отмечено появление продуктов катаболизма С3. Изменение активности комплемента наблюдается не только в сыворотке, но и непосредственно в ткани печени. С помощью иммуноферментного и иммунофлюоресцентного методов исследования компоненты комплемента (С3, С4) обнаружены в цитоплазме клеток печени больных хроническим активным гепатитом с наличием НВ<sub>s</sub>-антигена одновременно с иммуноглобулинами, прежде всего с IgG. Clq у данных больных определяется в коллагеновых волокнах, фибробластах соединительной ткани, а также на поверхностной мембране лимфоцитов, особенно мезентериальных лимфатических узлов и, по-видимому, не принимает участия в активации комплемента. Значительных различий в локализации компонентов комплемента в ткани печени при НВ<sub>s</sub>-антигенсеропозитивном и негативном хроническом активном гепатите не наблюдалось. Фиксация С3 и С4 одновременно с IgM, IgG, IgA отмечается при первичном билиарном циррозе печени, гепатоцеллюлярной карциноме и др. [Thomas H., Epstein O., 1980].

При обострении панкреатита отмечается снижение общей гемолитической активности СН<sub>50</sub>, тогда как концентрации С5 и фактора В существенно не меняются. В ряде случаев активного панкреатита обнаруживаются продукты катаболизма С3. Снижение содержания комплемента нередко сочетается с угнетенной активностью ингибиторов кининогеназ. В фазе ремиссии уровень комплемента у большинства больных возвращается к исходному. По-видимому, протеолитические ферменты могут разрушать компоненты комплемента при условии дефицита ингибито-



ров протейназ. Выявленные нарушения в системе комплемента у больных панкреатитом позволяют предположить его участие в развитии данного заболевания.

При обострении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки содержание комплемента и пропердина в сыворотке периферической крови уменьшено. Очевидно, снижение титра комплемента обусловлено его усиленным потреблением при образовании иммунных комплексов. Указанные изменения являются одним из важных звеньев патогенеза язвенной болезни.

Различные нарушения структуры и функции комплемента, в частности изменение содержания C3, C4, C3-активатора, фактора В, в меньшей степени  $\text{CН}_{50}$ , отмечены при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Снижение концентрации C3, C4 и общего комплемента коррелирует с активностью болезни. Во время обострений происходит резкое снижение содержания C1, C4, C2, C3, фактора В и общего количества комплемента. В сыворотках больных выявлено повышенное количество продуктов распада комплемента, увеличение концентрации C3a, C3d, реже Ba. Активация системы комплемента в слизистой оболочке кишки при воспалительных процессах осуществляется посредством иммунных комплексов. Систему комплемента при заболеваниях кишечника могут активировать не только циркулирующие иммунные комплексы, но и бактериальные токсины, протеолитические ферменты, особенно на фоне повреждения слизистой оболочки кишечника. В отложениях в стенках кровеносных сосудов из компонентов комплемента идентифицируются C1q, C3, C4, пропердин и фактор В. Эти данные свидетельствуют об участии как классического, так и альтернативного пути активации комплемента при воспалительных болезнях кишечника [Richeus E. R. et al., 1982].

Существенное снижение содержания  $\text{CН}_{50}$ , C1, C4, фактора В, C1-инактиватора отмечается у больных целиакией после приема внутрь глютена. Уменьшение содержания компонентов комплемента не имеет диагностического значения, однако подтверждает возможность участия иммунных механизмов в развитии повреждений слизистой оболочки тощей кишки при данном заболевании.

При болезни Крона и язвенном колите часто обнаруживается комплемент аллотипа Vf-F (68 и 50 % соответственно; в контрольной группе 29 %).

Диагностической ценности выявленные изменения в системе комплемента не имеют. Однако они подтвержда-



ют возможность участия иммунных механизмов в развитии повреждения тканей органов пищеварения — печени, кишки, желудка и др.

В заключение необходимо отметить, что достижения современной комплементологии, касающиеся структуры и функций системы комплемента, механизмов их изменений и биологических последствий активации, демонстрируют важное и многостороннее значение этой системы в патогенезе ряда заболеваний органов пищеварения.

К факторам естественной резистентности организма наряду с фагоцитозом, комплементом относятся  $\alpha_1$ -анти-трипсин, лактоферрин, лизоцим (мурамидаза), секретируемый макрофагами. Он содержится в лизосомах тканевых макрофагов, в первую очередь селезенки, печени, лимфатических узлов, вилочковой железы, легких, почек и других тканей, а также в биологических жидкостях — в сыворотке, слюне, желудочном соке, кишечном содержимом. Синтез и выделение лизоцима не зависят от фагоцитоза, однако секреция лизоцима активированными макрофагами усиливается.

Л и з о ц и м — низкомолекулярный (14 000) фермент лизосом, полипептид, является основным составным элементом гранулоцитов и макрофагов. Он обладает гидролитической, бактериостатической и бактерицидной активностью, вызывая лизис, бактериостаз, агглютинацию бактерий, стимулирует фагоцитоз, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, фибробластов, антителообразование. У здоровых людей активность лизоцима в сыворотке крови составляет 15—35 мкг/мл.

Изменение содержания лизоцима выявляется при заболеваниях различных органов и систем, в том числе и органов пищеварения [Procopowicz D., Wasilewski J., 1983]. Снижение концентрации лизоцима в сыворотке крови, по данным разных авторов, более выражено при циррозе печени и менее — при хроническом активном гепатите. У больных хроническими заболеваниями печени наблюдаются значительные индивидуальные колебания концентрации лизоцима в крови, что, вероятно, отражает в каждом конкретном случае изменение функционального состояния макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов, а также степень выраженности воспалительных процессов.

При хроническом холецистите с наличием псевдопилорических желез с помощью иммунопероксидазного метода лизоцим обнаруживается в большинстве полиморфно-ядерных гранулоцитов, в то время как при хроническом холе-



цистите без наличия псевдопилорических желез лизоцим содержится лишь в инфильтрирующих воспалительных клетках. Наличие лизоцима в псевдопилорических железах при хроническом холецистите позволяет предположить участие этих желез в неспецифических защитных механизмах против патогенных микроорганизмов. Снижение концентрации лизоцима по сравнению с таковой у здоровых лиц наблюдается более чем у 50 % больных хроническим холециститом, преимущественно в стадии обострения, уменьшение содержания комплемента — у 37 % и фагоцитарного индекса — у 76 % больных.

Непостоянное угнетение активности лизоцима наблюдается и при обострениях хронического энтерита и колита. При склонности процесса к затяжному течению и нарастании клинических признаков отмечается стойкое снижение концентрации лизоцима. Вместе с тем такие хронические заболевания кишечника, как болезнь Крона, язвенный колит, целиакия и другие, нередко сопровождаются увеличением содержания сывороточного лизоцима в 2—3 раза по сравнению с этим показателем у здоровых лиц. По-видимому, в результате антигенного раздражения активируются макрофаги, усиливается их переваривающая способность, повышается концентрация гидролитических ферментов, в частности лизоцима. Этот процесс носит адаптивный характер и является ответной защитной неспецифической реакцией организма. Среднее содержание лизоцима, как и нейтрофилов, моноцитов, при болезни Крона несколько выше, чем при язвенном колите. Однако четкой корреляции между количеством лизоцима в периферической крови, с одной стороны, и нейтрофилов и моноцитов — с другой, выявить не удастся, как и зависимости содержания лизоцима от пола, возраста больных, тяжести заболевания. Повышение концентрации лизоцима в сыворотке крови при болезни Крона, саркоидозе и других гранулематозных заболеваниях, по мнению некоторых исследователей, связано с выделением фермента эпителиоидными клетками, входящими в состав гранулем. Однако примерно в 60 % случаев гранулемы обнаруживаются в небольшом количестве и вряд ли могут служить основным источником лизоцима. У больных с повышенным содержанием лизоцима возрастает также число гранулоцитов в периферической крови. Увеличение количества лизоцима в плазме больных болезнью Крона, по-видимому, прежде всего связано с усиленным распадом гранулоцитов.

При хронических заболеваниях органов пищеварения



изменения активности лизоцима наблюдаются не только в периферической крови, но и в слюне, желудочном соке, кишечном содержимом, в тканях [Valnes K. et al., 1984]. При хроническом гастрите и карцине желудка лизоцим накапливается в слизистой оболочке тела желудка наряду с секреторным IgA. По мере прогрессирования опухолевого процесса способность слизистой оболочки синтезировать секреторный компонент и лизоцим снижается.

У больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки отмечается увеличение содержания лизоцима в желудочном соке. Концентрация лизоцима в желудочном соке возрастает у больных с пониженной кислотностью, тогда как при повышенной кислотности содержание лизоцима, напротив, уменьшено по сравнению с контролем. По-видимому, увеличение содержания фермента в желудке при пониженной кислотности связано с локальной защитно-приспособительной реакцией организма. Снижение концентрации лизоцима при высокой кислотности желудочного сока, вероятно, обусловлено антимикробным действием соляной кислоты, ее ингибирующим влиянием на фермент.

С помощью иммуноферментного и иммунофлюоресцентного методов, показано, что лизоцим кишечного сока частично выделяется клетками Пэнета, содержится в гранулах этих клеток. Можно предположить, что клетки Пэнета являются частью защитной системы кишечника.

Таким образом, лизоцим является одним из факторов, реализующих неспецифические защитные механизмы организма в целом и желудочно-кишечного тракта в частности при действии патогенных агентов, в том числе и антигенов. Хронические заболевания органов пищеварения сопровождаются изменениями концентрации лизоцима в довольно широких пределах не только в периферической крови, но и в желудочном соке, кишечном содержимом. Снижение содержания лизоцима при хронических прогрессирующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта говорит об угнетении неспецифической защиты организма.

Интерферон относится к факторам, повышающим естественную резистентность организма. Он синтезируется макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и другими клетками человека и животных.

Для нормальной продукции интерферона в организме при действии вирусов необходимо полноценное функционирование Т-системы лимфоцитов. Антивирусный эффект в значительной степени связан с активацией Т-лимфоцитов, продуцирующих  $\gamma$ -интерферон.



В настоящее время известны три типа интерферона:  $\alpha$ -интерферон, получаемый из лейкоцитов донорской крови,  $\beta$ -интерферон — из диплоидных клеток человека,  $\gamma$ -интерферон, спонтанно продуцируемый и иммунный, получаемый путем воздействия митогенов на Т-лимфоциты. Все типы интерферона оказывают антивирусный, иммуномодулирующий и антипролиферативный эффект. Интерферон способен блокировать репликацию ДНК и РНК вирусов. Иммуномодулирующее влияние интерферона связано с его способностью увеличивать фагоцитоз, синтез антител, повышать цитотоксическую активность клеток, прежде всего ЕКК. Действие интерферона связано с цАМФ, изменением свойств мембраны клеток [Toy J., 1983].

Интерферон обуславливает противовирусную защиту на уровне клетки. Уменьшение образования интерферона может привести к снижению защитных свойств организма против вирусной инфекции. Интерферон взаимодействует с клеткой посредством специфической рецепторной системы. Воздействие интерферона на клетки сопровождается интенсификацией синтеза клеточных белков: протеинкиназы, олигокиназы и эндонуклеазы, которые до момента инфицирования клетки находятся в неактивном состоянии.

Помимо антивирусного действия, интерферон, особенно  $\alpha$ -интерферон, обладает еще рядом биологических свойств: способностью ингибировать клеточную пролиферацию, рост опухолевых клеток, угнетать образование антител.

Среди основных типов интерферона имеется ряд подтипов, различающихся по молекулярной массе, клеточной специфичности и антивирусному действию. В основе гетерогенности интерферона лежат вариации аминокислотного состава. Увеличение содержания интерферона в плазме крови имеет место при вирусной инфекции, уменьшение — при новообразовательных процессах, уремии и других заболеваниях.

При хронических болезнях органов пищеварения наблюдаются изменения синтеза интерферона. В частности, выявлено значительное увеличение продукции интерферона у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени с HB<sub>s</sub>-антигемией [Kato Y. et al., 1982]. Выказывается предположение, что нарушение состояния системы интерферона имеет отношение к развитию хронических поражений печени при инфицировании вирусом гепатита В.

Отсутствие лекарственных препаратов с противовирусным эффектом диктует необходимость поиска эффектив-



ных индукторов интерферона, обладающих терапевтическим действием при вирусных заболеваниях, в частности при вирусном гепатите В. Экспериментальные исследования и клинические данные позволили установить, что способностью индуцировать, стимулировать образование интерферона в организме обладают мефенаминовая кислота, левамизол и др. Мощными супрессорами продукции  $\gamma$ -интерферона являются препараты, содержащие АКТГ.

Заслуживает внимания вопрос о применении интерферона с терапевтической целью при вирусном гепатите, в частности при хроническом активном гепатите В [Cesario T., 1983]. В процессе лечения интерфероном наблюдается снижение активности вирусной инфекции, ДНК-полимеразы и содержания  $\text{HB}_s$ -антигена. При хронических активных заболеваниях печени с персистенцией  $\text{HB}_e$ -антигена целесообразно применять большие дозы интерферона. Терапевтический эффект интерферона при  $\text{HB}_s$ - и  $\text{HB}_e$ -антигеннегативном хроническом активном гепатите отсутствует.

#### ГЛАВА 4

### МЕСТНЫЕ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Иммунокомпетентные клетки желудочно-кишечного тракта участвуют как в общих, так и в местных иммунных реакциях. Между популяциями лимфоидных клеток органов пищеварения и других органов и тканей имеется онтогенетическое и функциональное единство.

Особенности анатомического строения, физиологических свойств, циркуляции лимфоидных клеток в органах пищеварения, система секреторных иммуноглобулинов адаптированы к формированию местных иммунных реакций при действии различных патогенных агентов [Hodges V., Wright K., 1982; Otto H. et al., 1982]. Местный ответ лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта связан с общей иммунной системой организма посредством рециркуляции лимфоцитов [Hopkins J. et al., 1984].

Желудок, кишечник, печень и другие органы играют важную роль в защите организма. Они обеспечивают состояние иммунитета и естественной резистентности с помощью специфических и неспецифических факторов. К неспецифическим гуморальным факторам защиты относятся комплемент, лизоцим, лактоферрин, интерферон;  $\alpha$ -анти-



трипси и др. Органы пищеварения имеют самое непосредственное отношение к синтезу некоторых компонентов комплемента, иммуноглобулинов, их катаболизму. При поражениях желудочно-кишечного тракта различной природы отмечается изменение содержания комплемента, лизоцима, лактоферрина в эпителии желудочных ямок, переходя антрума и железистой зоны слизистой оболочки желудка, кишечника [Valnes K. et al., 1984].

$\alpha_1$ -Антитрипси — гликопротеид, синтезируемый в печени, защищает от повреждающего действия протеолитических ферментов, высвобождающихся из макрофагов и нейтрофилов под влиянием инфекционно-токсических агентов. Врожденный дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина встречается у лиц с определенным фенотипом и проявляется гепатомегалией, нарушением функции печени, холестазом, фиброзом. Приобретенное угнетение активности  $\alpha_1$ -антитрипсина также может играть существенную роль в развитии патологического процесса в печени [Alagille D., 1983].

Важная роль в защите организма принадлежит печени, 30 % массы которой составляют фагоцитирующие клетки. Печень инактивирует бактерии, токсины, аллергены, поступающие из кишечника через портальную систему, модулирует в известной мере иммунный ответ на антигенное раздражение. Клетки эмбриональной печени обладают супрессорной активностью. Клетки Купфера принимают участие в индукции иммунологической толерантности к антигенам, содержащимся в желудочно-кишечном тракте [Hoges J. R., Wright R., 1982]. Системная толерантность опосредуется не только лимфоидными клетками и фагоцитами, но и антителами, иммунными комплексами, а также клетками-контрсупрессорами, воздействующими на Т-хелперы и супрессоры пейеровых бляшек. Патологические процессы в печени приводят к различным нарушениям в системе противинфекционной защиты, поскольку с печенью связан синтез компонентов комплемента,  $\alpha_1$ -антитрипсина, фагоцитарная активность, элиминация антигенов и иммунных комплексов и др. При поражениях печени отмечается значительное снижение хемотаксической и бактерицидной активности фагоцитов, дефицит СЗ, возрастает гепатотоксическая и антигенная активность аутофлоры, прежде всего кишечной палочки. Микрофлора желудочно-кишечного тракта играет большую роль в метаболизме пищевых и лекарственных веществ, размножении патогенных микроорганизмов и др. В кишечнике здорового человека существует более 400 видов микроорганизмов.



Однако практическое значение имеют лишь некоторые из них — аэробы, бифидобактерии, эубактерии, факультативные анаэробы и др. [Simon G. et al., 1983]. Спектр микроорганизмов для каждого индивидуума достаточно устойчив. При патологических процессах в органах пищеварения состав микрофлоры может меняться. Дисбактериоз является одним из факторов, способствующих срыву иммунной толерантности и развитию аутоиммунных реакций [Журов Н. А., Гусаров А. И., 1980].

Локальный иммунный ответ на Т-зависимые антигены развивается при обязательном взаимодействии липополисахаридов кишечной микрофлоры с лимфоидными клетками пейеровых бляшек, в которых содержится до 35 % Т-лимфоцитов, 45 % В-лимфоцитов, 8 % макрофагов, 1 % дендритных клеток. В собственной пластинке слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта присутствуют все клеточные элементы, необходимые для формирования иммунного ответа — макрофаги, Т- и В-лимфоциты, естественные клетки-киллеры, тучные клетки, гранулоциты [Otto H. et al., 1982; Cebbets J., Laissue J., 1984; Nawby T., Stokes C., 1984].

Важную роль в физиологических процессах, развивающихся в тонкой кишке, играют макрофаги, локализующиеся в центральной части ворсинок, соединительнотканых образованиях, окружающих крипты. Они фагоцитируют бактерии, разрушенные клетки, секретируют монокины, ферменты и другие биологически активные соединения, элиминируют как свободные антигены, так и находящиеся в комплексе с IgA.

Местные макрофаги вовлекаются в патологический процесс при различных поражениях тонкой кишки — вирусных и паразитарных инфекциях, болезни Крона, Уиппла, опухолях и др. Фагоцитирующая активность макрофагов слизистой оболочки тонкой кишки при этих болезнях значительно выше, чем моноцитов периферической крови. Кроме того, макрофаги могут оказывать цитотоксический эффект [Beeken W. L., Gandel R. M., 1983].

Тучные клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта отличаются по происхождению, структуре, размерам, наличию рецепторов для IgE, концентрации гистамина и другим признакам от тучных клеток соединительной ткани [Jarret E., 1984]. Они являются основными клетками-мишенями при развитии аллергических реакций немедленного, реактинового типа, связанных с антителами IgE и IgC4. Впервые тучные клетки выявляются в слизи-



той оболочке на 3-м месяце эмбрионального развития, их число у взрослых достигает 20 000 и более на 1 см<sup>2</sup> поверхности кишки в ее различных отделах. Активация тучных клеток слизистой оболочки кишки в результате взаимодействия их рецепторов с IgE в комплексе с антигеном вызывает ряд биохимических процессов, способствующих синтезу и секреции медиаторов. Основные из них: гистамин, серотонин, кининогеназа, медленно реагирующие субстанции, простагландины, тромбоксан, гепарин и др. Медиаторы тучных клеток вызывают различный биологический эффект, изменяют уровень циклических нуклеотидов, повышают проницаемость и др. Тучные клетки тесно взаимодействуют с эозинофилами и базофилами при реакциях немедленного типа. Число тучных клеток в слизистой оболочке кишки значительно увеличивается при язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки, паразитарных инвазиях, пищевой аллергии и др. [Локунова Ж. К., Кичков Н. В. и др., 1981; Metcalf D. D., 1984].

Лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта представлена отдельными лимфоцитами, их скоплениями и организованными структурами — пейеровыми бляшками, аппендиксом, лимфатическими узлами. В их фолликулах локализируются преимущественно В-лимфоциты, в интрафолликулярной, паракортикальной зоне — в основном Т-лимфоциты. Результаты многочисленных исследований не позволяют расценивать пейеровы бляшки и лимфоидную ткань кишечника как эквиваленты сумки фабрициуса у птиц, в которой происходит созревание В-лимфоцитов. Складывается впечатление, что в лимфоидных органах кишечника человека главным образом формируется иммунный ответ на антигены [Otto H. et al., 1982; Marsh M., 1982].

В собственной пластинке слизистой оболочки кишки содержатся в большом количестве В-лимфоциты и Т-хелперы. Межэпителиальные лимфоциты представлены Т-клетками в основном с супрессорными и цитотоксическими свойствами [Bienenstock J., 1984]. Т- и В-системы лимфоцитов составляют сеть, связывающую не только отделы желудочно-кишечного тракта, но и отдаленные участки слизистых оболочек всего организма. По сравнению с лимфоцитами периферической крови в кишечной популяции преобладают В-лимфоциты, плазматические клетки, синтезирующие IgA, реже IgE и IgM. Т-лимфоциты, расположенные между фолликулами и эпителиальными клетками, формируют розетки, реагируют на ФГА, Кон А, осуществляют цитотоксический эффект. При целиакии снижается



число межэпителиальных лимфоцитов в тонкой кишке, нарушается их физиологическое соотношение с энтероци-тами, что может иметь значение в развитии местных им-мунных реакций к глютену. Межэпителиальные лимфоци-ны стимулируют регенерационные процессы при рубцева-нии язвы желудка и 12-перстной кишки. Генерация лим-фоцитов и лимфатических узлах кишечника происходит в отсутствие антигенного стимула, усиливается под его вли-янием, регулируется лимфокинами. Однако о процессах миграции, расселения в органах желудочно-кишечного тракта иммуноглобулинсинтезирующих, хелперных и су-прессорных клеток в настоящее время известно немного [Tseng J., 1984].

Большинство пищевых и бактериальных белков, при-сутствующих в желудочно-кишечном тракте, — потенци-альные аллергены. Иммунная система желудочно-кишеч-ного тракта в физиологических условиях уменьшает анти-генную активность проникающих в него чужеродных ве-ществ. Их контакт с иммунокомпетентными клетками — макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, индуцирует развитие локального иммунного ответа. Проникновение антигена из просвета кишки возможно путем межклеточного пассажа и внутриклеточного транспорта. Особый вид эпителиаль-ных клеток — М-клетки пейеровых бляшек — осуществля-ют захват и транспорт антигенов, доставляет их в лимфо-идную ткань кишечника [Udall J., 1984].

Антигены, воздействуя на лимфоциты тонкой кишки, оказывают непосредственное влияние на их дифференци-ровку, пролиферацию, миграцию. Лимфоциты под влияни-ем антигенов трансформируются в лимфобласты, мигри-руют в лимфатические сосуды, затем возвращаются в соб-ственную пластинку слизистой оболочки кишки, где выз-ревают до плазматических клеток [Tseng J., 1984]. Плаз-матические клетки, локализуясь в собственной плас-тинке, вырабатывают в основном димерный IgA. Послед-ний из кишки по лимфатическим путям попадает в крово-ток, достигает синусоидальной поверхности гепатоцитов. Секреторный компонент, присутствующий на гепатоцитах и эпителиальных клетках кишки, выполняет функции ре-цептора для полимерного IgA. После соединения с транс-портным полипептидом полный секреторный IgA по желч-ным протокам поступает в желчь, а затем в тонкую кишку. Имеются и другие пути поступления IgA в кишку [Brown T., Russel M., 1984]. Основная защита слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта против патогенно-



го действия инфекционно-токсических агентов осуществляется продуцируемыми местно антителами [Pierce N., 1978]. В слизистой оболочке кишки здоровых людей 70—90 % иммуноцитов синтезируют IgA. Локальная секреция иммуноглобулинов может коррелировать с общей иммунной реакцией или быть независимой от нее.

Образующиеся комплексы антигенов с IgA-антителами через лимфу попадают в печень, где разрушаются. Связывание IgA гепатоцитами может играть физиологическую роль в процессе элиминации комплексов антигенов с IgA из тонкой кишки. Местный иммунитет осуществляется преимущественно секреторным IgA, который препятствует прикреплению патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам, предотвращает проникновение с поверхности слизистых оболочек вирусов, бактерий, паразитов, а также пищевых и лекарственных веществ [Brown T., 1984]. Система секреторного IgA играет роль барьера на пути поступления патогенных агентов в кровоток. Биологическая функция секреторного IgA заключается в инактивировании, связывании бактериальных, вирусных, пищевых антигенов. Кроме того, секреторный IgA обладает опсонизирующими свойствами. Данные последних лет свидетельствуют, что подобный эффект присущ и IgM. Сродство димерного 10S IgA и пентамерного 19S IgM с секреторным компонентом зависит от j-цепей, накапливающихся в полимерных иммуноглобулинах, соединенных с ними нековалентными связями. В слизистой оболочке кишки присутствуют клетки, содержащие j-цепи и продуцирующие полимерные иммуноглобулины.

При хронических воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта повышается локальный синтез секреторной IgA и IgM. При целиакии, помимо местного образования секреторных иммуноглобулинов, значительно увеличивается синтез IgG4, IgE, с которым связана активность большей части глютенных антител.

Содержание секреторных иммуноглобулинов при заболеваниях органов пищеварения увеличивается не только в секретах — желчи, кишечном содержимом, слюне, но и в периферической крови. Этому способствуют поражения гепатоцитов, выполняющих функцию «насоса» в транспорте полимерного IgA, а также увеличение проницаемости сосудистой стенки [Kraft S., 1981; Chandy K., 1983].

Местные иммунные реакции желудочно-кишечного тракта характеризуются увеличением числа иммуноглобулинсинтезирующих клеток в собственной пластинке сли-



зистой оболочки кишки, отложением иммунных комплексов и компонентов комплемента, повышением пролиферативной, лимфокинпродуцирующей, цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток, угнетением их супрессорных свойств и др. [Brandlhaeg P., 1979; Bienenstook J., 1984]. Интересно, что для лимфоцитов, принимающих участие в локальном иммунном ответе слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, нехарактерно развитие иммунологической памяти.

Таким образом, иммунная система желудочно-кишечного тракта играет важную роль в защите организма от действия инфекционных микроорганизмов, токсинов, пищевых и лекарственных веществ, осуществляя их инактивацию и элиминацию. При различных поражениях органов пищеварения, сопровождающихся нарушением ферментативной активности, всасывания белка, витаминов, минеральных солей, снижением барьерной функции слизистой оболочки возникают вторичные изменения функциональных свойств иммунокомпетентных клеток желудочно-кишечного тракта. Последние способствуют развитию аллергии (пищевой, лекарственной), а также аутоиммунных и иммунодефицитных состояний.

Следовательно, иммунная система, естественная резистентность организма в целом и функции органов пищеварения тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены. Как повышение, так и снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток желудочно-кишечного тракта способствует развитию заболеваний не только органов пищеварения, но и других органов и систем.

## ГЛАВА 5

### АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Интегрированный иммунный ответ, развивающийся при болезнях органов пищеварения, направлен против широкого спектра антигенов различной специфичности экзогенной и эндогенной, аутологичной природы. В физиологических условиях тканям органов пищеварения не свойственна аутоантигенная активность, так как в процессе эмбрионального развития в результате постоянного взаимодействия иммунной системы с тканями пищеварительного тракта к последним формируется состояние толерантности, ареактивности [Nossal G., 1984]. Состояние толерантно-



сти распространяется на большинство собственных тканей, клеток, белков плазмы, тканевой жидкости и др. [Фонталин Л. Н., 1978].

Индукция толерантности к аутологичным антигенам осуществляется с помощью различных механизмов. К их числу относится анергия В-клеток. Наиболее подвержены анергии пре-В-клетки, при их участии формируется толерантность к собственным антигенам. По мере созревания В-клеток способность к анергии снижается, однако даже у иммуноглобулинсекретирующих клеток можно при определенных условиях индуцировать анергию, а также и у разных типов Т-лимфоцитов. Анергию, по-видимому, следует рассматривать не как отсутствие реактивности, а скорее как состояние, вызванное интенсивно функционирующими супрессорами.

Важнейшим физиологическим гомеостатическим механизмом в рамках иммунной системы, по мнению ряда исследователей, является иммуносупрессия. Она реализуется посредством клеток-супрессоров, идиотип-антиидиотипических взаимодействий, неспецифических медиаторов, простагландинов и др. В печени на разных стадиях эмбрионального развития присутствуют клетки с супрессорными свойствами, которые способствуют поддержанию толерантности к аутологичным антигенам. Иммунная система организма отличает «свое» от «чужого», реагирует на воздействие чужеродных антигенов, толерантна к аутологичным антигенам. При различных нарушениях гомеостаза реакции иммунной системы обуславливают специфическую защиту организма. Однако в некоторых ситуациях иммунные реакции способствуют развитию патологического процесса, сенсibilизации к собственным тканям организма, в том числе и желудочно-кишечного тракта.

Каковы же современные гипотезы, объясняющие механизмы развития аутоиммунных заболеваний? В свете клонально-селекционной теории Бернета развитие аутоиммунных заболеваний может быть связано с возникновением патологических клеточных клонов, реагирующих с собственными антигенами.

Возможными причинами аутоиммунных состояний могут служить активация В-лимфоцитов под влиянием вирусов, митогенов и других патогенных агентов, неуправляемый синтез антител к антигенам собственных тканей. В развитии аутоиммунных реакций существенную роль играют антиидиотипические антитела [Cooke A. et al., 1983]. Некоторые аутоиммунные состояния могут быть обуслов-



лены дефицитом естественных клеток-киллеров и их физиологического индуктора — интерферона. Не исключено, что причинами аутоиммунных заболеваний могут стать аномалии регуляторного гена или множественные дефекты структурных генов [Cooper M., Buckley R., 1982]. Возникновение аутоиммунных реакций в определенной степени обусловлено циклическими нуклеотидами, простагландинами — локальными тканевыми гормонами, влияющими на самые различные клетки, а также эндогенными енкефалинами и половыми гормонами [Steinberg A., 1983].

Аутоиммунные реакции контролируются генами иммунного ответа, сцепленными с антигенами главного комплекса гистосовместимости. Аутоиммунные феномены нередко ассоциируются с некоторыми специфичностями HLA, что предполагает наличие генетической предрасположенности к гиперреактивности на экзогенную или эндогенную стимуляцию. Полиморфизм HLA является, очевидно, результатом мутаций в геноме человека, закрепленных естественным отбором как полезный признак, облегчающий иммунное распознавание лимфоидными клетками «своего от чужого» и обеспечивающий поддержание генетического гомеостаза организма. Высказывается предположение, согласно которому антигены гистосовместимости могут иметь общие детерминанты с некоторыми бактериальными или вирусными антигенами либо рецепторы к ним. Тогда преимущественное поражение лиц определенного фенотипа, по-видимому, происходит из-за общности тканевых HLA и вирусных антигенов, а развитие иммунных реакций против вирусных и антигенов, общих с HLA, приводит к возникновению аутоиммунных процессов.

В развитии аутоиммунных заболеваний участвуют многие эндогенные и экзогенные факторы. Среди факторов внешней среды, способствующих развитию аутоиммунных реакций, решающее значение имеют вирусы, бактерии, медикаменты и др. Влияние внешних факторов на интенсивность иммунного ответа можно проиллюстрировать действием бактериальных адъювантов, стимуляторов. В условиях эксперимента стимуляторы способствуют увеличению числа клеток, участвующих в специфическом иммунном ответе на аутоантигены, повышению их функциональной способности, активации фагоцитоза, комплемента и т. д. При заболеваниях органов пищеварения стимулирующий эффект, усиливающий сенсibilлизацию организма к собственным тканям, может оказывать бактериальная и вирусная инфекция желудочно-кишечного тракта. Изме-



нение антигенной активности тканей желудочно-кишечного тракта под действием различных патогенных агентов может привести к срыву толерантности в случаях генетической предрасположенности. Вирусная инфекция (вирус гепатита В, цитомегаловирус, вирус герпеса, кори, ротавирусы и др.) изменяет антигенные структуры клеточных мембран, способствует возникновению неоантигенов, тесно ассоциированных с липопротеидами клеточных мембран макроорганизма. Вирусассоциированные антигены обладают антигенными свойствами вируса и пораженных им клеток. Иммунный ответ, индуцированный вирусом и направленный на его элиминацию, из-за общности антигенных детерминант распространяется и на аутологичные антигенные структуры. Кроме того, вирус, персистируя в организме, может изменять функциональную активность иммунокомпетентных клеток, угнетая Т-супрессоры, провоцировать пролиферацию В-лимфоцитов, гиперреактивных по отношению к аутоантигенам.

Лимфоидная система организма осуществляет иммунное распознавание собственных клеток, измененных под влиянием инфекционно-токсических агентов, их деструкцию, элиминацию. В условиях эксперимента деструкцию гепатоцитов, купферовских и эпителиальных клеток вызывают лимфоциты вилочковой железы и селезенки, обработанные нейраминидазой. Подобные изменения функциональной активности лимфоцитов могут встречаться *in vivo* при некоторых инфекциях, например парамиксовирусной, в результате действия вирусной нейраминидазы [Kolb B. V., 1979; Dixon F., 1982].

Срыву иммунной толерантности к антигенам желудочно-кишечного тракта может способствовать и кишечная микрофлора. Возможно, что между определенными тканями желудочно-кишечного тракта и бактериями имеются общие антигенные детерминанты. Это обстоятельство в определенных условиях способствует возникновению иммунных реакций, направленных не только против бактериальных, но и собственных тканевых антигенов при холецистите, энтерите, колите и др.

Аутоиммунные заболевания органов пищеварения нередко сочетаются с недостаточностью иммунокомпетентных клеток, особенно Т-супрессоров, а иммунодефицитные состояния сопровождаются аутоиммунными реакциями, синтезом аутоантител.

Указанные поражения могут быть ограничены какой-либо тканью или органом, либо приобретать генерализо-



ванный характер. Иммунопатологические реакции играют важную роль в патогенезе таких заболеваний, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, нефрит, инсулинзависимый диабет, пернициозная анемия, тиреоидит Хашимото, миастения и др. Удельный вес аутоиммунных реакций при заболеваниях желудочно-кишечного тракта неоднозначен. При аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе им принадлежит ведущая роль. Отмечено нередкое сочетание хронического активного гепатита, первичного билиарного цирроза с системной красной волчанкой, склеродермией, ревматоидным артритом, зобом Хашимото, синдромом Сьегрена и др. [Bodenheimer H. et al., 1979]. При других поражениях органов пищеварения аутоиммунные процессы носят вторичный характер, однако, наслаиваясь на основное заболевание, они в значительной степени утяжеляют его течение и исход.

Аутоиммунные состояния сопровождаются образованием аутоантител, иммунных комплексов, функциональной недостаточностью Т-супрессоров, нарушением структуры и функции комплемента, генетическими дефектами. При аутоиммунных заболеваниях обнаружены аутоантитела к нативным или модифицированным антигенам клеточных мембран и внутриклеточных, цитоплазматических, ядерных структур и др. Так, некоторые формы хронического активного гепатита рассматриваются как результат аутоиммунных реакций, направленных против специфических антигенов мембраны гепатоцита. Аутоантитела и аутоантигены могут формировать иммунные комплексы с вовлечением компонентов комплемента и последующим повреждением аутологичных тканей желудочно-кишечного тракта. Аутоантитела оказывают цитотоксическое действие на клетки различных тканей — паренхиматозных, мезенхимальных и др. В результате аутоиммунизации активируются различные цитотоксические механизмы, связанные не только с антителами и комплементом, но и с Т-лимфоцитами, лимфотоксинами, клетками-киллерами. Они способствуют деструкции клеток-мишеней — гепатоцитов, эпителиальных клеток желчных протоков, тонкой и толстой кишки и др. [Thomas H. et al., 1982; Wiedman K., Berg P., 1981].

Обследование 700 больных с различными формами хронического гепатита и цирроза печени позволили нам выявить зависимость интенсивности аутоиммунных реакций от этиологического фактора, формы поражения, активности процесса и проводимой иммунокорригирующей терапии.



Аутологичные антигены при хронических заболеваниях органов пищеварения представлены тканевыми антигенами, антигенами субклеточных структур (мембрана, цитоплазма, ядро), а также белками сыворотки (альбумины, глобулины, иммуноглобулины, липопротейды, пищеварительные гормоны и др.), нередко измененными под действием факторов инфекционно-токсической природы [Малов Ю. С., 1984; Dart G., Kaldor J., 1981]. Нарушения гуморальных аутоиммунных реакций, опосредованных В-лимфоцитами, проявляются увеличенной циркуляцией иммуноглобулинов, аутоантител, иммунных комплексов, ревматоидного фактора, криоглобулинов и др. Указанные изменения достигают максимальной интенсивности при аутоиммунном гепатите, хроническом активном HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном гепатите, хроническом холестатическом гепатите, первичном билиарном циррозе. При этих заболеваниях в 3—7 раз увеличивается содержание иммуноглобулинов, преимущественно IgG и IgM, аутоантител, а также иммунных комплексов.

Нарушения гуморального иммунитета при хронических заболеваниях печени с аутоиммунным компонентом характеризуются не только увеличением количественного содержания иммуноглобулинов, аутоантител и иммунных комплексов, но также и изменениями структуры иммуноглобулинов, их физико-химических и биологических свойств. Так, при люпоидном гепатите изменяется характер чувствительности иммуноглобулинов к действию температурного фактора (повышение температуры до +58 °C и ее снижение до —30 °C), возрастает содержание термолабильных иммуноглобулинов до 40—65 % по сравнению с 17—21 % у здоровых лиц. При этом иммуноглобулины более чувствительны к повышению температуры, чем к ее снижению. Этот факт свидетельствует о том, что хронические заболевания печени с аутоиммунными проявлениями сопровождаются повышенным синтезом не только физиологических иммуноглобулинов, но и с измененными физико-химическими свойствами аномальных иммуноглобулинов.

Формирование дополнительных градиентов и деформация линий преципитации в реакциях электрофореза, иммуноэлектрофореза, радиальной и двойной иммунодиффузии свидетельствуют об изменении молекулярной массы, скорости передвижения, а также способности иммуноглобулинов вступать в реакцию с антигенами и аутоантигенами. Изменение количественного содержания иммуно-



компетентных клеток при аутоиммунных состояниях сопровождается нарушением их функциональной активности, в частности способности представлять и распознавать аутоантигены, продуцировать лимфокины и монокины, оказывать цитотоксический эффект, регулировать синтез аутоантител и др.

Повышенная циркуляция иммуноглобулинов, аутоантител, иммунных комплексов, нарушения регуляторной и эффекторной активности Т-лимфоцитов, фагоцитов и др. при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта представляют собой гуморальные и клеточные механизмы, опосредующие развитие аутоиммунного процесса, его хронизацию [Wiedmann K., Berg P., 1981].

Максимальной интенсивности аутоиммунные реакции достигают при люпоидном гепатите, первичном билиарном циррозе, хроническом атрофическом гастрите с пернициозной анемией. При хронических заболеваниях печени вирусной этиологии, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки они выражены умеренно; при панкреатите, гастрите, холецистите, жировой дистрофии печени — минимально.

Следовательно, аутоиммунные реакции при поражениях желудочно-кишечного тракта имеют свои особенности, определяются природой аутоантигенов, видом аутоантител, принимают различное участие в патогенезе болезней органов пищеварения.

## ГЛАВА 6

### ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Иммунодефицитные состояния обусловлены дефектами различных звеньев иммунной системы, которые могут быть приобретенными либо врожденными. Первичные специфические иммунодефицитные состояния отражают неспособность иммунной системы отвечать на антигенный стимул. Функциональная недостаточность иммунной системы может быть связана также с нарушением неспецифических механизмов иммунного ответа, например комплекса фагоцитов, ферментов и др. [Cooper M., Buckley R., 1982].

Этиологическая характеристика иммунодефицитных



состояний представляет известные трудности, в связи с чем современные классификации исходят главным образом из характера поражения Т- или В-клеток. В настоящее время выделяют следующие виды недостаточности иммунной системы: преимущественный дефект антителообразования, общая переменная иммунологическая недостаточность, преимущественный дефект клеточно-опосредованного иммунного ответа, иммунодефицитные состояния, ассоциированные с другими дефектами.

Первичные иммунодефициты характеризуются несостоятельностью, снижением или отсутствием способности к антителообразованию либо формированию клеточно-опосредованного иммунного ответа. Они возникают в результате дефектов созревания Т- и В-лимфоцитов, их кооперации. В настоящее время известно несколько форм первичных иммунодефицитов: Х-сцепленная форма агаммаглобулинемия (болезнь Брутона), агаммаглобулинемия швейцарского типа, дисгаммаглобулинемия.

Дисгаммаглобулинемии, связанные с дефицитом IgG повторяют в более мягкой форме симптомы врожденной агаммаглобулинемии. По-видимому, в определенной степени недостаточность IgG компенсируется иммуноглобулинами других классов. У больных с селективной недостаточностью IgG снижена сопротивляемость к пиогенным микробам, попавшим в паренхиму легких или других тканей, что свидетельствует о роли IgG-антител в защите тканевых пространств от микробных токсинов.

К дисгаммаглобулинемии I типа относится агаммаглобулинемия с макроглобулинемией, при которой дефицит IgG и IgA сочетается с повышенным содержанием IgM. Видимо, этот вид иммунодефицита, передаваемый по наследству, обусловлен наличием блока дифференцировки В-лимфоцитов на уровне переключения IgM-содержащих В-клеток в В-клетки, синтезирующие IgG и IgA.

Дефицит IgM обычно сочетается с недостаточностью IgG и IgA, в связи с тем что продукция определенных классов иммуноглобулинов строго детерминирована в последовательности IgM—IgG—IgA. Дефицит сывороточного IgM может сочетаться с неспецифическим язвенным колитом. Содержание IgM при этом снижается до 0,05—0,4 г/л (0,5—1 г/л у доноров). При дефиците IgM может развиваться тяжелый сепсис, что свидетельствует о роли IgM-антител в защите кровотока от инфекционных микроорганизмов. В литературе описаны единичные случаи дефицита IgE. Многие иммунодефицитные состояния, в том



числе различные виды гипогаммаглобулинемии, все еще не классифицированы и объединены термином «вариабельная иммунологическая недостаточность». Общее вариабельное иммунодефицитное состояние может развиваться на фоне уменьшения числа или отсутствия В-лимфоцитов; нормального числа В-лимфоцитов, не способных к пролиферации и продукции иммуноглобулинов; присутствия сывороточных ингибиторов дифференцировки В-лимфоцитов; активации Т-супрессоров. Гипогаммаглобулинемии весьма гетерогенны по своему происхождению, механизмам развития и клиническим проявлениям.

Главным признаком общей вариабельной иммунологической недостаточности является снижение в крови содержания иммуноглобулинов, а в ряде случаев и циркулирующих В-лимфоцитов. Продукция антител на специфическую антигенную стимуляцию угнетена.

Изолированный дефицит IgA — наиболее часто встречающаяся (1:200—1:800) форма первичной недостаточности гуморального иммунитета. В развитии дефицита IgA может иметь значение нарушение иммунорегуляторных механизмов, образование антител к IgA и др. Дефицит IgA может быть бессимптомным или сопровождаться разными по клинической картине и тяжести состояниями больного аутоиммунными, аллергическими проявлениями, например пищевой аллергией, болезнями желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. Дефицит IgA является генетически обусловленным, наследуемым как изолированный дефект иммунной системы или в сочетании с другими нарушениями. Вместе с тем описаны случаи избирательного дефицита IgA, развивающегося под влиянием внешних факторов, прежде всего лекарственных препаратов. Отсутствие или снижение содержания сывороточного IgA при селективном дефиците IgA ( $<0,5$  г/л) наблюдается при нормальном или повышенном уровне IgG, IgM. Последний при этом может циркулировать в виде мономера 7S.

Полный дефицит IgA характеризуется отсутствием сывороточного и секреторного IgA. При частичном дефиците IgA выраженное угнетение синтеза сывороточного IgA может сочетаться с неизменным количеством секреторного IgA. Вместе с тем в литературе имеются данные, согласно которым при дефиците IgA может синтезироваться дефектный IgA с нарушенной способностью соединяться со свободным секреторным компонентом. Описаны случаи дефицита секреторного компонента. Дефицит IgA



может сочетаться с образованием аутоантител к данному классу иммуноглобулинов. У лиц с избирательным дефицитом IgA встречается увеличенная продукция антител в основном к антигенам пищевых белков, кишечных микробов. Причиной такого усиленного антителообразования при IgA-дефиците, очевидно, является неполноценный местный иммунитет, не обеспечивающий элиминацию антигенов, попадающих на слизистые оболочки, а также нарушение физиологических процессов иммунорегуляции, отсутствие толерантности к антигенам, находящимся в просвете желудочно-кишечного тракта.

У больных с полным дефицитом IgA чаще развиваются аутоиммунные болезни, увеличивается содержание IgG, IgE. Болезни желудочно-кишечного тракта, также как и повышенное образование антител к пищевым и бактериальным антигенам, встречаются при полном и частичном дефиците IgA. Это свидетельствует о нарушении местного иммунитета при различных формах дефицита IgA, роли IgA в защите слизистых оболочек от действия патогенных агентов.

Дисгаммаглобулинемия может быть связана не только с количественным, но и с качественным дефицитом иммуноглобулинов, проявляющимся неспособностью больного вырабатывать специфические антитела в ответ на адекватный антигенный стимул. Показателем качественного дефицита иммуноглобулинов служит отсутствие изогемагглютининов (инертность IgM), антителообразования на пероральную иммунизацию полиомиелитной вакциной (инертность IgA) и на дифтерийный или столбнячный анатоксин (инертность IgG). Нарушение антителообразования может касаться одного или нескольких классов иммуноглобулинов к разным антигенам.

Отсутствие количественных изменений в содержании иммуноглобулинов при этом типе дисгаммаглобулинемии может быть обусловлено недостаточно глубоким анализом иммуноглобулинов. Например, иммунодефицитное состояние может быть связано с избирательным дефицитом IgG1 при компенсаторном увеличении других субклассов IgG либо с недостаточностью содержания IgG  $\kappa$ -типа при компенсаторном увеличении молекул  $\lambda$ -типа. Такие дисгаммаглобулинемии нельзя обнаружить при обычном титровании иммуноглобулинов с антисыворотками к тяжелым цепям.

Дефицит Т-лимфоцитов, обусловленный недостаточностью функции вилочковой железы, сопровождается разви-



тием синдрома Диджорджи. При этом заболевании нарушена способность стволовых клеток дифференцироваться в Т-лимфоциты. Гипоплазия вилочковой железы сочетается с наличием HLA-B8. Предшественники Т-лимфоцитов осуществляют кооперативные связи с В-лимфоцитами в достаточной степени. По этой причине процессы антителообразования существенно не нарушены, реакции гуморального иммунитета не изменены. Дефектные Т-лимфоциты не способны к формированию реакций повышенной чувствительности замедленного типа, Е-розеток, бластной трансформации лимфоцитов в ответ на ФГА, продукции лимфокинов, цитотоксическому эффекту.

Недостаточность клеточного иммунитета может сопровождаться также нарушением хемотаксиса, его неполноценностью, снижением продукции лимфокинов, в частности интерферона и др.

Неспецифические врожденные дефекты иммунитета могут быть связаны также с дефицитом отдельных компонентов комплемента или их совокупности. Клинически дефекты системы комплемента проявляются повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям кожи, суставов, органов дыхания, почек. Лица с врожденными дефектами системы комплемента предрасположены к таким заболеваниям, как нефриты, системная красная волчанка, различные формы васкулитов и др., в развитии которых важную роль играют иммунные комплексы, поскольку от системы комплемента в существенной мере зависят агрегация, растворимость иммунных комплексов.

Дефектность иммунной системы может быть обусловлена неполноценностью фагоцитов, нарушением их способности к хемотаксису, повышенной ригидностью мембран гранулоцитов и др. Одна из форм иммунологической недостаточности, сцепленной с Х-хромосомой, клинически проявляющаяся хроническим септическим гранулематозом, обусловлена тем, что в лейкоцитах снижено содержание ферментов, необходимых для переваривания фагоцитированных микроорганизмов.

Во многих случаях первичных иммунодефицитных состояний (при рано и поздно развившихся формах) выявляется наследуемый характер процесса. Некоторые из них связаны с Х-хромосомой, которая играет важную роль в функции В-лимфоцитов. Аутосомно-доминантный тип наследования выявляется в некоторых случаях IgA-дефицита. Для большинства же иммунодефицитов типичен аутосомно-рецессивный характер передачи.



В ряде случаев иммунодефицитных состояний не удается определить врожденный характер, например, при гипоглобулинемии с гипермакроиммуноглобулинемией — рессивном заболевании, связанном в основном с X-хромосомой. Однако оно может встречаться и у взрослых женщин, т. е. носит приобретенный характер.

Первичная приобретенная агаммаглобулинемия встречается значительно чаще, чем врожденная, у ранее вполне здоровых взрослых лиц обоего пола в возрасте 30—50 лет. Дефект касается всех классов иммуноглобулинов, но их содержание снижено не так резко, как при врожденной агаммаглобулинемии. Клинически заболевание проявляется повторными инфекциями, особенно характерно поражение желудочно-кишечного тракта (синдром типа спру с диареей, стеатореей и нарушением всасывания). Часто наблюдаются аутоиммунные заболевания — гемолитическая анемия, системная красная волчанка и др.

Вторичные иммунодефицитные состояния развиваются значительно чаще, чем первичные. Они могут возникать в любом возрасте, в результате вторичной «поломки» иммуногенеза.

В настоящее время к иммунодефицитным состояниям относят гипо- и анергию, развивающуюся в результате нарушения функции вилочковой железы или Т-лимфоцитов. Анергия ассоциируется с рядом инфекционных заболеваний (корь, гепатит, грипп, туберкулез, кандидоз и др.). Особенно часто транзиторные иммунодефицитные состояния возникают при вирусных поражениях, в том числе и при вирусном гепатите В, ни А, ни В. Хронические поражения печени (некоторые формы гепатита и цирроза) в ряде случаев сопровождаются длительной персистенцией НВ-антигена. Присутствие последнего рассматривается как наличие хронической инфекции, в поддержании которой важную роль играет недостаточность антител, необходимых для своевременной элиминации НВ-антигена [Schlicht et al., 1979].

В развитии иммунодефицитных состояний может иметь значение антиидиотипическая иммуносупрессия. При длительной супрессии элиминация инфекционного агента нарушается в связи с тем, что образующиеся против него специфические антитела в свою очередь выступают в роли антигенов, вызывающих продукцию антиидиотипических антител, реагирующих с ними. Таким образом, речь идет об анергии не как результате отсутствия иммунного ответа к инфекционному агенту. Это подтверждается ги-



пергаммаглобулинемией, встречающейся у больных с синдромом приобретенной иммунной недостаточности. Для лечения таких больных используют препараты иммуноглобулинов доноров, поскольку содержащиеся в них антитела не реагируют с антиидиотипическими антителами реципиента, а инактивируют инфекционный агент.

Угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток отмечено при злокачественных опухолях, гранулематозных и аутоиммунных болезнях — миеломе, саркоидозе, системной красной волчанке, ревматоидном артрите и др.

Вторичная иммунологическая недостаточность при лимфопролиферативных заболеваниях проявляется неспособностью больных к образованию антител при действии антигена. При лимфогранулематозе, саркоидозе, бактериальных вирусных и грибковых инфекциях иммунологическая недостаточность может развиваться по типу неполноценности зрелой популяции Т-лимфоцитов. У таких больных способность к антителообразованию сохранена, содержание иммуноглобулинов не изменено, в то время как реакции гиперчувствительности замедленного типа угнетены. При ряде лимфопролиферативных, большинстве вирусных заболеваний иммунный дефект развивается по типу неполноценности как гуморальных, так и клеточных факторов иммунитета. В основе иммунологической неполноценности при этих заболеваниях, очевидно, лежит дефектность как В-, так и Т-лимфоцитов, а возможно, и их предшественников. Уменьшению содержания иммуноглобулинов в результате вторичной поломки иммуногенеза способствует снижение их синтеза или усиление катаболизма.

Снижение содержания иммуноглобулинов вследствие их усиленного катаболизма встречается при нефрозе, энтеропатии, связанной с потерей белка, при резком истощении, тиреотоксикозе, лечении цитостатиками. При этих состояниях усиление катаболизма касается в равной степени всех белков, но наиболее существенно снижается уровень IgG.

Интенсивная продолжительная иммунодепрессантная терапия способствует развитию иммунной недостаточности, так же как и неполноценное питание. Недостаток белков, витаминов, микроэлементов приводит к угнетению клеточно-опосредованных реакций иммунитета, синтеза антител, продукции секреторного компонента, к нарушению структуры и функции комплемента. Следствием наруше-



ния иммунитета является повышенная чувствительность к инфекциям.

Функциональная недостаточность иммунной системы развивается у лиц старческого возраста в результате атрофических процессов в вилочковой железе, снижения числа и угнетения активности Т-лимфоцитов, особенно Т-супрессоров.

Иммунодефицитные состояния ассоциируются с различными структурными и функциональными изменениями желудочно-кишечного тракта (диарея, стеаторея, ахлоргидрия, синдром малабсорбции, гепатоспленомегалия, бактериальные и вирусные инфекции) [Носава Л. И., Пономаренко А. М., 1981; Strauss R. et al., 1981 и др.]. Болезнь Крона, гипогаммаглобулинемическая спру, неспецифический язвенный колит, гемохроматоз, холелитиаз, недостаточность функции поджелудочной железы, рак желудка и другие заболевания органов пищеварения часто встречаются при таких иммунодефицитах, как сцепленная с X-хромосомой гипо- и агаммаглобулинемия, дисгаммаглобулинемия с макроглобулинемией, и др. Особенно часты поражения желудочно-кишечного тракта при вариабельной гипогаммаглобулинемии, тяжелой комбинированной недостаточности [Екисенина Н. И. и др. 1984].

Кроме того, желудочно-кишечный тракт имеет собственную иммунную систему, адаптированную к функционированию на поверхности слизистых оболочек. Ее поражения, особенно дефицит IgA, способствуют развитию лимфоидной гиперплазии, непереносимости коровьего молока и других пищевых продуктов, глютеновой энтеропатии и др. У больных с гипогаммаглобулинемией развивается гиперплазия лимфатических узлов в кишечнике. Преобладают лимфоидные клетки, содержащие IgM, который определяется внутриклеточно, на поверхности клеток и в межклеточном пространстве. Выраженные изменения желудочно-кишечного тракта при иммунодефицитных состояниях нередко протекают на фоне лямблиоза. Последний способствует нарушению всасывания. Синдром нарушений абсорбции в тонкой кишке — нередкая находка, выявляется у 35—95 % больных по данным разных авторов. В большинстве случаев нарушение всасывания выражено умеренно, проявляется периодической или постоянной диареей, нередко со стеатореей. У ряда больных в стенке кишки содержится множество бактерий, некоторые из них переводят связанные желчные кислоты в свободные, угнетающие кишечную абсорбцию.



Одной из возможных причин нарушенного всасывания могут явиться изменения слизистой оболочки тонкой кишки типа гипогаммаглобулинемической спру. При этом наблюдается почти полное отсутствие в слизистой оболочке плазматических клеток.

У ряда больных с дефицитом антител, В-клеток поражения могут распространяться на толстую кишку и желудок (колит, гастрит, атрофия слизистой оболочки желудка, отсутствие париетальных и главных клеток). Нередко развиваются пернициозная анемия, недостаточность внутреннего фактора, витамина В<sub>12</sub>, ахлоргидрия. Дефект Т-лимфоцитов сопровождается хроническим кандидозом слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, водной диареей. Комбинация дефектов Т- и В-лимфоцитов проявляется диареей, стеатореей, малабсорбцией, колитом и др. Диарея, стеаторея, множественные абсцессы кишечника, гранулематоз имеют место при недостаточности фагоцитирующих клеток.

При иммунной недостаточности, особенно при дефиците IgA, обнаружена повышенная частота развития атопии, пищевой аллергии, крапивницы и др. Одновременно у таких больных наблюдается гиперантигенемия вследствие нарушения барьерной функции слизистых оболочек и кожи.

Таким образом, первичные иммунодефицитные состояния часто сочетаются с поражениями желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, кожи, аллергией, атопией и др. Кроме того, хронические инфекционные, лимфопролиферативные болезни органов пищеварения, их интенсивная иммунодепрессантная терапия в ряде случаев приводят к развитию вторичной функциональной недостаточности В- и Т-лимфоцитов. Следовательно, поражения желудочно-кишечного тракта могут сочетаться с первичным и вторичным дефектами общего и/или местного иммунитета.

Диагностика иммунной недостаточности. Важность своевременной диагностики иммунодефицитных заболеваний диктуется необходимостью возможно более ранней их терапии. Повторные интеркуррентные инфекции, диарея, экзема, семейный характер заболевания имеют значение для ранней диагностики. У многих гетерозигот иммунодефицитные заболевания проявляются пролонгированной транзиторной гипогаммаглобулинемией. В диагностике иммунодефицитных состояний имеет значение определение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов перифе-



рической крови. В ряде случаев уже одно это исследование позволяет обнаружить лимфопению. Однако нормальное содержание лимфоцитов еще не исключает наличия иммунодефицитного заболевания. Определение числа В-лимфоцитов крови обычно является необходимым методом оценки иммунитета.

Иммунодефицитные заболевания возможны и у больных с неизмененным количеством иммуноглобулинов при нарушении способности последних связываться с антигенами. У здоровых лиц в физиологических условиях антибактериальные, противовирусные и другие антитела ограничивают развитие инфекционного процесса. Больные с гипогаммаглобулинемией, у которых вырабатывается сниженное по сравнению со здоровыми количество антител, часто подвержены инфекциям желудочно-кишечного тракта и других органов и систем. Для того, чтобы такие больные могли противостоять инфекции, необходимо поддерживать у них концентрацию иммуноглобулинов на уровне 20 г/л.

Диагностика дисгаммаглобулинемий, характеристика их типа имеют не только теоретическое значение, но нередко определяют тактику лечения [Ивановская Т. Е., 1983]. Так, замещающая терапия и профилактика инфекционных осложнений  $\gamma$ -глобулином эффективна при нарушении синтеза IgG и нецелесообразна при изолированном дефиците IgA, так как в препарате  $\gamma$ -глобулина содержание IgA незначительно. Кроме того, основные клинические проявления дисгаммаглобулинемии могут быть связаны с отсутствием IgA в секретах, куда парентерально введенный IgA не проникает. Вместе с тем у больных с дефицитом IgA имеется склонность к аутоиммунным процессам, а в их сыворотке нередко присутствуют антитела к IgA, что может вызвать нежелательные анафилактические реакции на парентеральное введение  $\gamma$ -глобулина.

Иммунотерапия иммунодефицитных заболеваний базируется на следующих принципах: восполнение, замещение недостающих компонентов (иммуноглобулинов, ферментов), введение иммунологически активных субстанций — тимозина, фактора переноса, трансплантация костного мозга, вилочковой железы, печени эмбриона. Для лечения вторичных иммунодефицитных состояний применяют неспецифические стимуляторы — вакцину БЦЖ, левамизол, индометацин, фактор переноса и др. Применение приведенных иммунотерапевтических средств определяется характером, природой и уровнем иммунного дефекта.



При различных состояниях недостаточности антител рекомендуется регулярная заместительная терапия иммуноглобулинами или плазмой. Этот вид терапии применяется при первичных иммунодефицитных состояниях с недостаточностью антител, а также при заболеваниях с вторичной недостаточностью антител (при увеличенной потере белков, миеломе, инфекционных заболеваниях, сепсисе). Наиболее рациональным методом лечения тяжелой комбинированной недостаточности является трансплантация костного мозга. Трансплантация эмбриональной вилочковой железы, печени сопровождается лишь частичным или временным эффектом. Применяется и фактор переноса, в частности, при генерализованном кандидозе кожи и слизистых оболочек.

## ГЛАВА 7

### СИСТЕМА АНТИГЕНА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В этиологии и патогенезе ряда хронических заболеваний печени большое значение принадлежит вирусной инфекции, в частности вирусу гепатита В. С данным вирусом тесно ассоциирован антиген вирусного гепатита В (НВ-антиген), впервые описанный в 1965 г. В. Blumberg и соавт. В настоящее время накоплен весьма значительный фактический материал, касающийся особенностей строения, структуры, физико-химических и биологических свойств, типов, подтипов, частоты обнаружения НВ-антигена при заболеваниях различных органов и систем, в том числе и органов пищеварения. С вирусом гепатита В (HBV) связаны антигены, отличающиеся по структуре и свойствам: НВ<sub>s</sub> — поверхностный антиген, составляет наружную оболочку, покрывающую сердцевину вируса, его нуклеокапсид, в центре которого находится вирусный геном; НВ<sub>c</sub> — внутренний, или ядерный, белковый компонент; НВ<sub>e</sub> — компонент сердцевины вируса, антиген инфекционности.

НВ<sub>s</sub>-антиген состоит в основном из белков и липидов, малого количества РНК; углеводы и ДНК отсутствуют. Он способен за счет рецепторов взаимодействовать с полимеризованным сывороточным альбумином и фибриногеном.



Природа HB<sub>s</sub>-антигена полностью не выяснена. В настоящее время он рассматривается как комплексный продукт жизнедеятельности вируса и гепатоцитов макроорганизма. Вирус гепатита В избирательно поражает гепатоциты, другие депо его размножения в организме не обнаружены. При электронной микроскопии вирус имеет вид округлых сферических образований. Описанные D. Dane и соавт. зрелые частицы диаметром 42 нм состоят из внутреннего ядра (28 нм), наружной капсулы (8 нм), вызывают образование антител, обладают высокой ДНК-полимеразной активностью, всеми свойствами инфекционного вируса гепатита В.

Для обнаружения компонентов HB-антигена (HB<sub>s</sub>, HB<sub>c</sub>, HB<sub>e</sub>) и антител к ним применяют методы встречного иммуноэлектрофореза, двойной иммунодиффузии, пассивной гемагглютинации, радиоиммунный, иммуноферментный, электронно-микроскопический, метод моноклональных антител и др. Некоторые из перечисленных методов, (например, иммуноферментный) позволяют произвести количественное измерение содержания HB-антигена. HB<sub>s</sub>-антиген чаще всего обнаруживается при заболеваниях печени — остром, хроническом гепатите, циррозе, а также при коллагенозах, гломерулонефрите и др. Частота обнаружения HB<sub>s</sub>-антигена зависит как от чувствительности метода, так и от характера, стадии заболевания (Nelson M., Polesky H., 1983).

За последние годы описано около 10 подтипов HB<sub>s</sub>-антигена, связанных с различными детерминантами. Общей детерминантой является а, наиболее распространены 4 подтипа d, y, w и г. Определение компонентов и подтипов антигена вирусного гепатита В имеет практическое значение, поскольку позволяет судить о репликации вируса в организме, степени его инфекционности, перекрестном иммунитете.

Распределение подтипов HB<sub>s</sub>-антигена в известной мере определяется расой, возрастом, полом. О влиянии различных подтипов на течение и прогноз гепатита В высказываются различные мнения. Согласно одному из них, тяжесть заболевания и его исход не зависят от подтипов HB<sub>s</sub>-антигена. Ряд исследователей отмечают, что наиболее часто переходит в хроническую форму вирусный гепатит В, связанный с подтипом аY. Различные подтипы HB<sub>s</sub>-антигена не вызывают формирования перекрестного иммунитета, вследствие чего инфицирование одним подтипом, например d, не исключает возможности инфицирования



другим — Y. Наличием подтипов можно объяснить одновременное определение HB<sub>s</sub>-антигена и антител к нему в одной и той же сыворотке. Способность индуцировать синтез антител у разных подтипов выражена в различной степени. Частота носительства HB<sub>s</sub>-антигена варьирует от 0,1 до 20 %, различна в разных регионах. Так, в Европе и Северной Америке носительство HB<sub>s</sub>-антигена составляет 0,1—1 %, а в Африке и Азии — 16—20 %.

Предрасположенность к носительству HB<sub>s</sub>-антигена связана с определенными антигенами гистосовместимости, чаще всего с HLA-B5, HLA-B13, HLA-B21, BW-35 и др. Хроническое носительство HB<sub>s</sub>-антигена чаще встречается среди мужчин. Установлено, что у женщин способность продуцировать антитела к HB<sub>s</sub>-антигену более выражена, чем у мужчин. Это различие в распределении HB<sub>s</sub>-антигена и антител к нему, связанное с полом, может быть обусловлено не только генетическими факторами, но и половыми стероидными гормонами, оказывающими влияние на функцию Т-лимфоцитов.

При заболеваниях печени HB<sub>s</sub>-антиген выявляется у 40—90 % больных острым сывороточным гепатитом, у 20—45 % хроническим гепатитом, у 15—20 % циррозом печени в зависимости от применяемых методов. Концентрация HB<sub>s</sub>-антигена может достигать  $10^{13}$  частиц в 1 мл.

Результаты наших исследований показали, что из 8000 больных с различными хроническими заболеваниями органов пищеварения HB<sub>s</sub>-антиген был обнаружен в сыворотке 424 больных. Его титр составил 1:2—1:100. У 90 % HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивных больных был активный хронический гепатит и цирроз печени. При аутоиммунном гепатите, персистирующем хроническом гепатите, алкогольных поражениях, особенно на стадии жировой дистрофии печени, HB<sub>s</sub>-антиген обнаруживался реже (у 3—15 % больных), а при первичном билиарном циррозе, как правило, не определялся (рис. 27). HB<sub>s</sub>-антигенемия чаще наблюдалась у мужчин молодого и среднего возраста. У некоторых больных персистенция HB<sub>s</sub>-антигена сохранялась в течение 5—7 лет и более, у других отмечалась элиминация антигена в течение 1—3-летнего периода наблюдения. В анамнезе у большинства HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивных больных хроническим гепатитом и циррозом печени имелись указания на перенесенный острый вирусный гепатит, гемотрансфузии, инъекции, операции. Содержание HB<sub>s</sub>-антигена не всегда коррелировало с активностью процесса [Логинов А. С. и др., 1983].



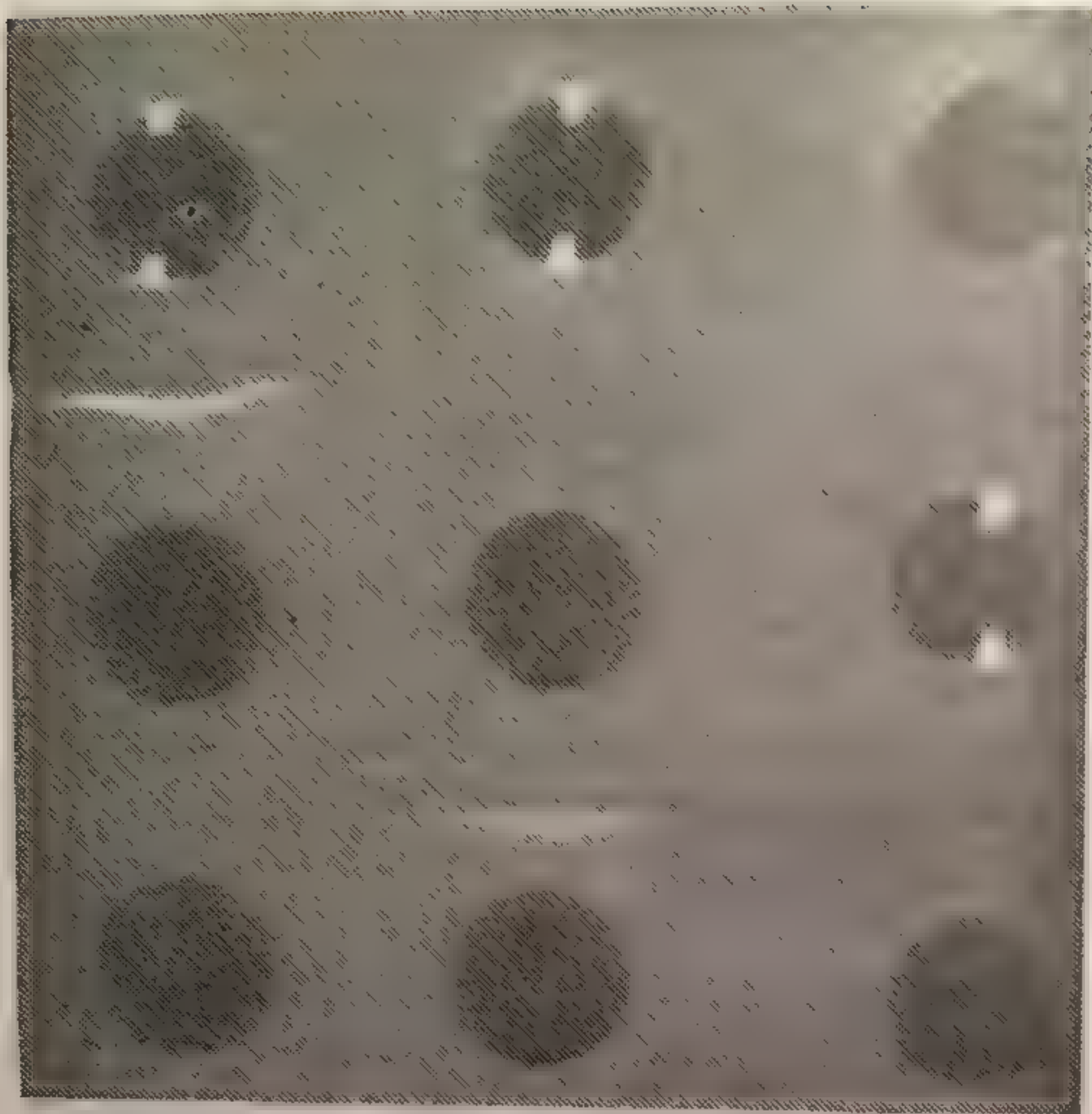


Рис. 27. HB<sub>s</sub>-антиген и антитела к нему в сыворотке крови больных хроническим активным гепатитом. Метод встречного иммуноэлектрофореза.

HB<sub>s</sub>-антиген содержится не только в сыворотке крови, но и непосредственно в ткани печени больных. При исследованиях биоптатов печени больных методом непрямой иммунофлюоресценции мы наблюдали специфическое свечение цитоплазмы гепатоцитов, свидетельствующее о наличии HB<sub>s</sub>-антигена в клетке. Поверхностный компонент антигена вирусного гепатита В в цитоплазме гепатоцитов определяется у большинства HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивных больных и у 37 % HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативных больных.

Характер свечения зависит от выраженности процессов репродукции вирусных частиц и ответной иммунной реакции организма. Диффузное свечение цитоплазмы гепатоцитов наблюдается при хроническом персистирующем и активном гепатите, очаговое (свечение отдельных участков цитоплазмы) характерно для некротических изменений. Кроме того, наблюдается периферическое свечение клеточных мембран и прилегающих к ним участков цитоплазмы, зональное — свечение изолированных групп клеток в дольке [Realdi G., Trevisan A. et al., 1978].

С помощью иммуногистохимических методов исследования в цитоплазме клеток печени обнаружены отложения HB<sub>s</sub>-антигена у больных циррозом печени, хроническим активным, острым вирусным гепатитом. Выраженность повреждений в печени обратно пропорциональна количеству антигена в ткани.



HB<sub>s</sub>-антиген обнаруживается также в поджелудочной железе, тонкой кишке, селезенке, почечных клубочках, костном мозге, интима сосудов, желчи, асцитической жидкости и др. [Hoefs J. et al., 1980]. Внепеченочные отложения HB<sub>s</sub>-антигена в виде иммунных комплексов сопровождаются очаговым гналиновым некрозом артериол, селезенки, почек. При этом нередко наблюдаются клинические проявления узелкового перипартериита, гломерулонефрита [Gower R. et al., 1978].

Иммунный ответ на HB<sub>s</sub>-антиген при остром вирусном гепатите развивается между 12-й и 20-й недель после контаминации и предшествует некрозу гепатоцитов или наблюдается одновременно с ним. Антитела к HB<sub>s</sub>-антигену обнаруживаются в сыворотке по мере уменьшения содержания данного антигена. Раннее интенсивное накопление антител к HB<sub>s</sub>-антигену и формирование иммунных комплексов способствует ускоренной элиминации HB<sub>s</sub>-антигена. Кроме того, циркулирующие иммунные комплексы могут маскировать антиген вирусного гепатита В, затрудняя тем самым его выявление в сыворотке больных. После исчезновения HB<sub>s</sub>-антигена из сыворотки крови антитела к нему могут определяться в течение года и более.

В литературе имеются сообщения о наличии антител к HB<sub>s</sub>-антигену при хронических заболеваниях печени различной этиологии — вирусных, алкогольных и др. Так, антитела к HB<sub>s</sub>-антигену обнаружены у 18—21 % больных жировой дистрофией печени, гепатитом, у 25 % больных циррозом [Mills P. et al., 1979].

Из 8000 обследованных нами больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения антитела к HB<sub>s</sub>-антигену обнаружены у 2,5 % человек. Антитела к HB<sub>s</sub>-антигену методом встречного иммуноэлектрофореза и двойной иммунодиффузии в агаре были выявлены преимущественно в сыворотке больных с различными формами хронического активного гепатита и цирроза печени, в том числе при первичном билиарном циррозе (7—20 %). Присутствие антител к HB<sub>s</sub>-антигену сопровождалось умеренным повышением в сыворотке уровня IgG у 60 % больных, IgM — у 53 %, IgA — у 39 %. Следовательно, антитела к HB<sub>s</sub>-антигену относятся преимущественно к классам IgG и IgM. Они обладают свойствами преципитинов и нередко криоглобулинов. Можно предположить, что антитела к HB<sub>s</sub>-антигену являются прежде всего отражением контакта организма с HB<sub>s</sub>-антигеном и в зависимости от усло-





Рис. 28.  $\text{HB}_c$ - и  $\text{HB}_s$ -антигены в гепатоцитах больного хроническим активным гепатитом. Метод непрямой иммунофлюоресценции.

вий могут играть как защитную роль, ограничивая инфицирование интактных гепатоцитов, так и агрессивную, формируя с  $\text{HB}_s$ -антигеном иммунный комплекс, который в присутствии комплемента вызывает деструкцию гепатоцитов.

$\text{HB}_c$ -компонент, связанный с внутренней, ядерной субстанцией вируса гепатита В, выявляется в клетках печени преимущественно у  $\text{HB}_s$ -антигенсеропозитивных больных, чаще при активной форме гепатита. В крови он не циркулирует. В отличие от поверхностного компонента, синтезируемого в цитоплазме,  $\text{HB}_c$ -антиген локализуется в ядре инфицированных гепатоцитов. В ряде случаев  $\text{HB}_c$ -антиген обнаруживается не только в ядре, но и в эндоплазматическом ретикулуме, перинуклеарной зоне гепатоцитов одновременно с  $\text{HB}_s$ -антигеном [Brechot C., Trepo C., 1980; Mondelli M. et al., 1983].

Антигены вирусного гепатита В выявляются в ядре, цитоплазме и мембране клеток печени в виде иммунных комплексов, количество которых обратно пропорционально степени поражения клеток (рис. 28). У больных хроническим активным гепатитом с обширными некрозами в печени и  $\text{HB}_s$ -антигенемией в большинстве ядер гепатоцитов обнаружены характерные гранулярные отложения  $\text{HB}_c$ -антигена, IgG и комплемента. Размеры таких ядер увеличены и содержат меньше хроматина. Наличие  $\text{HB}_c$  в ядре, а  $\text{HB}_s$  на мембране гепатоцитов ассоциируется с выраженной активностью заболевания, его прогрессированием.



Антитела к HB<sub>c</sub>-антигену классов IgM, IgG выявляются в острой фазе вирусного гепатита и исчезают по мере выздоровления с момента элиминации HB<sub>s</sub>-антигена. Продолжительная циркуляция антител, как правило, свидетельствует о переходе острого гепатита в хронический. HB<sub>c</sub>-антитела обнаружены у 83 % больных циррозом печени, у 63 % хроническим активным гепатитом и у 17 % больных хроническим персистирующим гепатитом с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена. Высокая концентрация антител к HB<sub>c</sub>-антигену класса IgM служит показателем более тяжелого поражения печени при HB<sub>s</sub>-антигенемии [Viquhart G., Dunkerlly K., 1983; Gmelin K. et al., 1984]. Обнаружение антител к HB<sub>c</sub>-антигену подтверждает вирусную природу HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативного хронического гепатита. У больных хроническим активным гепатитом одновременно с антителами к HB<sub>c</sub>-антигену нередко обнаруживаются антинуклеарные аутоантитела.

В 70-е годы была описана система HB<sub>e</sub>-антигена вирусного гепатита В. HB<sub>e</sub>-антиген выявляется только у HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивных больных менее чем в 1/3 случаев [Magnius L., 1975]. У носителей HB<sub>e</sub>-антигена значительно возрастает активность ДНК-полимеразы, свидетельствующая об интенсивности репликации вируса гепатита В [Alberti A. et al., 1983]. Наличие HB<sub>e</sub>-антигена в сыворотке периферической крови коррелирует с высоким титром HB<sub>s</sub>-антигена и содержанием HB<sub>c</sub>-антигена в ядрах гепатоцитов.

Установлено, что HB<sub>e</sub>-антиген представляет собой растворимый протеин. Выявлены две формы HB<sub>e</sub>-антигена, имеющие различную молекулярную массу. Предполагается, что тяжелая форма HB<sub>e</sub>-антигена представляет собой его легкую форму, связанную с IgG4 в комплексе антиген—антитело.

HB<sub>e</sub>-антиген, как и HB<sub>s</sub>-антиген, неоднороден. В настоящее время выделено 3 подтипа: HB<sub>e</sub>-антиген, присутствующий во всех HB<sub>e</sub>-позитивных сыворотках, HB<sub>e2</sub> и HB<sub>e3</sub>-антигены, определяющиеся непостоянно.

При остром гепатите HB<sub>s</sub>-антиген появляется в период инкубации, персистирует 1—4 мес и элиминируется из организма по мере выздоровления. HB<sub>e</sub>-антиген обнаруживается на ранних стадиях гепатита вскоре после появления HB<sub>s</sub>-антигена, затем в период манифестации клинических проявлений заболевания на 30—45-й день исчезает. Длительная HB<sub>e</sub>-антигенемия неблагоприятна в прогностическом отношении. Наличие HB<sub>e</sub>-антигена через 2 мес после



начала острого периода можно рассматривать как один из показателей перехода патологического процесса в печени в активную хроническую форму [Sing J. et al., 1981]. При хроническом гепатите HB<sub>e</sub>-антиген может персистировать одновременно с HB<sub>s</sub>-антигеном на протяжении нескольких лет. Его наличие связывается с повышенной контагиозностью, инфекциозностью. Присутствие в сыворотке крови HB<sub>e</sub>-антигена обусловлено синтезом частиц Дейна и свидетельствует об активной репликации вируса гепатита В. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что HB<sub>e</sub>-антиген встречается у 6—9 % бессимптомных носителей HB<sub>s</sub>-антигена. Чаще HB<sub>e</sub>-антиген выявляется при хроническом активном гепатите, чем при циррозе печени и хроническом персистирующем гепатите.

При исследованиях сыворотки 100 больных активным хроническим гепатитом и циррозом печени с HB<sub>s</sub>-антигемией мы выявили HB<sub>e</sub>-антиген у 25 % больных (табл. 5). В этой группе больных заслуживает внимания случай супружеской HB<sub>e</sub>-антигемии. У одного из супругов был диагностирован хронический гепатит с выраженными клиническими, биохимическими и иммунологическими показателями активности процесса. Клинические, биохимические и иммунологические признаки поражения печени у другого супруга отсутствовали, что позволило охарактеризовать этот случай как бессимптомное носительство HB<sub>s</sub>- и HB<sub>e</sub>-антигена. В течение 2 лет наблюдения ухудшения состояния больных с HB<sub>e</sub>-антигемией не наблюдалось.

HB<sub>e</sub>-антиген обнаруживается не только в сыворотке, но одновременно и в ядре и/или цитоплазме примерно 50 % гепатоцитов биоптатов печени больных активным храни-

Таблица 5. Частота обнаружения HB<sub>s</sub> и HB<sub>e</sub>-антигенов при хронических болезнях печени

Диагноз	Число больных	HB <sub>s</sub> Ag	HB <sub>e</sub> Ag
Аутоиммунный гепатит	24	1	—
Хронический активный гепатит	71	28	8
Хронический холестатический гепатит	19	—	—
Хронический персистирующий гепатит	10	1	—
Первичный билиарный цирроз	25	—	—
Активный цирроз	60	17	—
Цирроз алкогольной этиологии	25	—	—



ческим гепатитом. Присутствие HB<sub>e</sub>-антигена не коррелирует с клиническими проявлениями заболевания. Выявление HB<sub>e</sub>-антигена и HB<sub>s</sub>-антигена в печени является неблагоприятным прогностическим признаком хронического активного поражения печени [Nielsen I. O. et al., 1978].

Если HB<sub>e</sub>-антигенемия связывают с репликацией вируса гепатита В в печени, то антитела к HB<sub>e</sub>-антигену — с ее отсутствием. Антитела к HB<sub>e</sub>-антигену появляются при снижении концентрации последнего у больных острым вирусным гепатитом и могут циркулировать длительное время [Sung J. et al., 1981]. Исчезновение из крови HB<sub>e</sub>-антигена и появление антител к HB<sub>e</sub>-антигену не всегда служит благоприятным признаком и не исключает спонтанной реактивации процесса. Некоторые исследователи отмечают, что HB<sub>e</sub>-антитела циркулируют в основном при неактивных формах хронического вирусного гепатита и цирроза печени. Однако обнаружение специфической ДНК-полимеразы у 13 % лиц с антителами к HB<sub>e</sub>-антигену не позволяет исключить возможность передачи инфекции гепатита В носителями данных антител. Имеются сообщения, согласно которым эти антитела могут обладать активностью ревматоидного фактора [Tredder B. et al., 1977].

Мы обнаружили антитела к HB<sub>e</sub>-антигену одновременно с антителами к HB<sub>s</sub>-антигену лишь у 5 % больных циррозом печени с выраженной активностью процесса. На наш взгляд, необходим более осторожный подход к оценке прогноза хронического заболевания печени с наличием антител к HB<sub>e</sub>-антигену.

В литературе приводятся данные о возможном значении сопутствующего инфицирования вирусом гепатита В в развитии хронического гепатита и цирроза печени алкогольной этиологии. К ним относятся повышенная частота носительства сывороточных маркеров вирусного гепатита В, у больных периодическое обнаружение вирусной ДНК в ядрах гепатоцитов. Данный феномен может быть связан с повышенным риском контаминации вирусом гепатита В больных алкоголизмом, снижением резистентности к вирусной инфекции вследствие токсического действия алкоголя на иммунную систему. Клиническая и гистологическая картина активного хронического вирусного гепатита с HB<sub>s</sub>-антигеном выявляется у 7—20 % больных алкоголизмом. Алкоголь является одним из факторов, определяющих частоту хронического носительства вируса и степень риска развития карциномы печени у больных алкоголизмом по-



сравнению с хроническими носителями вируса, не употребляющими алкоголь.

Персистенция антигена вирусного гепатита В у больных циррозом печени алкогольной этиологии, по нашим данным, не превышала 5,5 %, а антитела к HB<sub>s</sub>-антигену были обнаружены у 2,6 % больных, т. е. наличие маркеров вирусной инфекции нельзя отнести к частым находкам у больных с алкогольным поражением печени. Видимо, вирус гепатита В и алкоголь могут оказывать взаимоотягощающее влияние на развитие и течение патологического процесса в печени у некоторых больных, однако алкогольное поражение печени возможно и в отсутствие вирусной инфекции.

В последние годы довольно широко дискутируется вопрос о связи между инфекцией гепатита В и гепатомой, приводятся данные о выявлении HB<sub>s</sub>-антигемии при первичной гепатоме [Pirovino M. et al., 1983]. С вирусом гепатита В связывают возникновение гепатоцеллюлярного рака у больных алкогольным циррозом печени. По-видимому, вирус гепатита В может способствовать образованию карциномы печени не только у больных циррозом печени. Механизм воздействия вируса неизвестен, однако его роль как одного из факторов развития карциномы печени несомненна. К аргументам, подтверждающим причинную взаимосвязь между хроническим носительством HB<sub>s</sub>-антигена и развитием гепатомы, можно отнести высокую заболеваемость гепатоцеллюлярным раком в регионах земного шара с повышенной частотой носительства HB<sub>s</sub>-антигена. Хронические заболевания печени, связанные с инфицированием вирусом гепатита В, нередко предшествуют развитию гепатоцеллюлярного рака. HB<sub>s</sub>-антиген встречается в клетках печени больных гепатоцеллюлярным раком чаще, чем при других поражениях печени. Получены доказательства присутствия генома вируса гепатита В в отдельных опухолевых клетках. Наряду с этим имеются сообщения, отрицающие взаимосвязь между HB<sub>s</sub>-антигеном и развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Лишь у 2 из 25 больных гепатоцеллюлярным раком с положительным α-фетопротеном был выявлен нами HB<sub>s</sub>-антиген. С другой стороны, у больных с HB<sub>s</sub>-антигемией чрезвычайно редко обнаруживается α-фетопротейн в сыворотке крови.

Хронический гепатит и цирроз печени с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена сопровождаются изменением функциональной активности иммунной системы. Со стороны гумораль-



ного иммунитета мы наблюдали умеренное повышение (в  $1\frac{1}{2}$  — 2 раза) содержания IgA у 44 % больных, IgG — у 39 %, IgM — у 41 %. Концентрация IgA увеличивалась до 3—5 г/л, IgG — до 20—30 г/л и IgM — до 2,5—4 г/л. Резко (до 20 000 МЕ/л) возрастал уровень IgE, циркулирующих иммунных комплексов (в 5 раз по сравнению с контролем), особенно у больных с HB<sub>e</sub>-антигемией.

При хроническом гепатите и циррозе печени вирусной этиологии аутоантитела к субклеточным структурам и белкам сыворотки являются относительно редкой находкой. Аутоантитела к гладкой мускулатуре и ядерному веществу определяли у 17—26 % больных, к глобулину (ревматоидный фактор) — лишь у 5,8 %.

Данные литературы по этому вопросу достаточно противоречивы. Ряд авторов отрицают наличие аутоантител к субклеточным структурам при вирусных хронических заболеваниях печени, другие приводят положительные результаты. W. Storch (1981) предлагает выделять формы хронического гепатита, характеризующиеся наличием одних только маркеров вирусной инфекции либо их сочетанием с маркерами аутоиммунных процессов.

Изменения количественного содержания и функциональной активности иммунокомпетентных клеток у больных с HB<sub>s</sub>-антигемией подтверждаются значительным фактическим материалом [Scaroni C. et al., 1981]. Острый и хронический вирусный гепатит В сопровождается изменением общего числа Т-лимфоцитов, иммунорегуляторных клеток, В-лимфоцитов. Лимфоциты больных оказывают цитотоксическое действие на аутологичные гепатоциты.

Антигеном-мишенью для иммунных воздействий, по-видимому, являются специфические липопотеиды мембран гепатоцитов, модифицированные вирусом. При хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В, наблюдается как лобулярный, очаговый, так и перипортальный «мостовидный» некроз. Очаговый некроз возможен в результате деструкции гепатоцитов, содержащих вирусы, под влиянием Т-киллеров. Мостовидный некроз, вероятно, является отражением аутоиммунной реакции к антигенам печеночных мембран, вызванной вирусной инфекцией. При генетической предрасположенности вирус гепатита В может стимулировать аутоиммунные реакции, приводящие к прогрессированию воспалительных изменений в ткани печени. Однако в ряде сообщений отрицается роль клеточно-опосредованных иммунных реакций к HB<sub>s</sub>-антигену в патогенезе хронического активного гепатита.



У больных острым вирусным гепатитом В реакция торможения миграции лейкоцитов при действии HB<sub>s</sub>-антигена появляется на 2—3-й неделе и исчезает через 2—3 мес после начала заболевания. Этот факт может указывать на элиминацию HB<sub>s</sub>-антигена из организма в процессе выздоровления. Отрицательная реакция торможения миграции лейкоцитов на HB<sub>s</sub>-антиген у больных хроническим активным гепатитом, вероятно, отражает состояние специфической толерантности к этому антигену [Ibrahim A. et al., 1975]. Сведения о торможении миграции лейкоцитов периферической крови у больных хроническим активным гепатитом при действии HB<sub>s</sub>-антигена довольно противоречивы. Частота обнаружения ингибирующего эффекта HB<sub>s</sub>-антигена на клетки — 30—85 %, индекс миграции — 0,3—0,7, т. е. интенсивность угнетения миграции колеблется в довольно широких пределах, по данным разных авторов. Это обстоятельство, впрочем, зависит от этиологии, формы поражения, стадии процесса, проводимой иммунокорректирующей терапии, физико-химических свойств антигена и др. Нет единого мнения и о корреляции данного теста с клиническими, биохимическими и морфологическими показателями активности заболевания. Одним исследователям удалось выявить такую корреляцию, другим — нет [Howlett S., McGuigan J., 1975].

При активном хроническом гепатите и циррозе печени угнетены кожные реакции с динитрохлорбензолом, снижена чувствительность Т-лимфоцитов периферической крови к ФГА. Действие же HB<sub>s</sub>-антигена, напротив, повышает бластную трансформацию лимфоцитов более чем у 50 % больных с высоким содержанием трансаминаз и HB<sub>s</sub>-антигена.

Ингибирующий эффект HB<sub>s</sub>-антигена в группе HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивных больных активным хроническим гепатитом и циррозом печени мы наблюдали у 68—84 %; индекс миграции составил 0,65—0,27 (в среднем 0,45). Одновременно отмечалось снижение спонтанной миграции лейкоцитов у 64 % больных.

При вирусном гепатите выявлены сывороточные факторы, которые могут приводить к изменению (чаще угнетению) иммунного ответа *in vivo*. В частности, фактор, ингибирующий розеткообразование, по своей природе близок к измененному  $\beta_2$ -липопротеиду, указывает на повреждение клеток печени, а также служит показателем нарушенного метаболизма липопротеидов [Berg P. et al., 1982].

Восстановлению угнетенной функциональной активности иммунокомпетентных клеток способствует применение



иммуномодуляторов — левамизола (декариса), зимозана, нуклеината натрия, тимостимулина и др. Отмечено снижение уровня персистирующего HB<sub>s</sub>-антигена при длительной иммуномодулирующей терапии. На фоне продолжительного применения иммунодепрессантов (преднизолона, азатиоприна) у HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивных больных сохраняется персистенция HB<sub>s</sub>-антигена в сыворотке, в некоторых случаях даже с увеличением его титра, так как иммунодепрессанты, по всей вероятности, способны потенцировать репликацию вируса гепатита В у больных.

Таким образом, действие антигена вирусного гепатита В вызывает со стороны иммунной системы интегрированный ответ, реализуемый с помощью клеточных и гуморальных факторов.

При попадании вируса гепатита В в организм у большинства лиц отмечается кратковременное появление HB<sub>s</sub>-антигена и практически у всех — антител к HB<sub>c</sub>-антигену и HB<sub>e</sub>-антигену. У 5—10 % лиц формируется хроническое носительство HB<sub>s</sub>-антигена. Отсутствие повышенной чувствительности Т-лимфоцитов и опосредуемых ими иммунных реакций к вирусу гепатита В обуславливает персистенцию HB<sub>s</sub>-антигена.

Взаимосвязь клинического течения гепатита В, особенностей гистологических, биохимических и иммунологических изменений с персистенцией антигена гепатита В сложная. Патогенетическая сущность этого явления выяснена недостаточно, мнения по данному вопросу довольно противоречивы. Согласно одним, персистенция HB-антигена не оказывает существенного влияния на клиническое течение, морфологические и лабораторные показатели болезни, в соответствии с другими отмечается более благоприятное течение HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивного хронического гепатита.

С вирусом гепатита В связан еще один антиген — δ-антиген, обнаруженный в ядрах гепатоцитов больных хроническим гепатитом. В последние годы установлено, что носителем данного антигена является особый дефектный вирус, неспособный к самостоятельному размножению в клетках. Недостающие ему функции он восполняет за счет синтетических процессов, осуществляемых вирусом гепатита В. Частицы гепатотропного δ-вируса имеют размер 35—37 нм. Частицы гепатотропного δ-вируса имеют размер 35—37 нм. состоят из наружной оболочки — HB<sub>c</sub>-антигена, внутреннего белка или собственно δ-антигена и односпиральной РНК [Thung S., Gerber M., 1983].

Синтез δ-антигена происходит одновременно с синтезом HB<sub>c</sub>-антигена или сразу же после него; δ-антиген обнару-



живается методом непрямой иммунофлюоресценции в ткани печени только у HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивных больных. Одновременно с δ-антигеном в ядрах гепатоцитов, в сыворотке крови больных с помощью радиоиммунного метода определяются антитела к δ-антигену, а также к HB<sub>e</sub>-антигену.

Гепатит, вызванный δ-вирусом, может протекать в острой или хронической форме, но непременно на фоне инфицирования вирусом гепатита В. В связи с этим его течение более тяжелое, иногда молниеносное, с выраженными некрозами печени. Чаще наблюдается переход в хронический гепатит [Weller J. et al., 1983].

δ-антиген является причиной рецидивов вирусного гепатита В у носителей HB<sub>s</sub>-антигена при хроническом активном гепатите и циррозе печени. У хронических носителей HB<sub>s</sub>-антигена с неповрежденной тканью печени δ-антиген не выявляется.

Гепатит ни А, ни В впервые был описан как посттрансфузионный гепатит. Его возбудители изучены недостаточно. Заболевание нередко протекает со стертой клинической симптоматикой, легче, чем гепатит В. Наиболее значительные симптомы — повышение содержания трансаминаз сыворотки и эпизоды желтухи. У 40—60 % больных заболевание приобретает хроническое течение. Возможно это обусловлено длительным персистированием вируса в кровотоке или формированием иммунных комплексов. Серологический диагноз подтверждается методом исключения вируса гепатита А, В, Эпштейна—Барр и цитомегаловируса. Электронно-микроскопически обнаруживают вирусоподобные частицы, обладающие способностью инфицировать обезьян. Морфологически в биоптатах печени выявлена деструкция эндоплазматического ретикулума, предшествующая повреждению ядер, с формированием внутриядерных агрегатов из сферических и линейных вирусоподобных частиц разного размера. На фоне инфекции вирусом гепатита ни А, ни В, как и вирусом гепатита В, возможна суперинфекция δ-вирусом, приводящая к развитию молниеносной формы заболевания. В литературе описано одновременное инфицирование вирусом гепатита В и ни А, ни В [Dienes H. et al., 1983].

Характер и интенсивность иммунного ответа организма на вирус в значительной мере определяют особенности клинического течения вирусного гепатита, естественно, наряду со свойствами вируса. Адекватный ответ иммунной системы макроорганизма обуславливает выздоровление,



чрезмерный — вызывает молниеносную форму болезни. В случае снижения функциональной активности иммунной системы развивается вирусоносительство, процесс приобретает хроническое течение. Вирусная инфекция вызывает не только изменения функциональной активности иммунной системы, но и способствует образованию новых антигенных субстанций в аутологичных тканях. Под действием вируса на поверхностных мембранах инфицированных клеток формируются антигенные структуры, не свойственные здоровому человеку и воспринимаемые иммунокомпетентными клетками как чужеродные. При инфицировании вирусами первоначальная реакция Т-лимфоцитов, распознающих антиген, направлена непосредственно против антигенных структур вируса, локализованного на поверхности инфицированных гепатоцитов. При этом происходит включение вирусных антигенов в наружные мембраны гепатоцитов и образование вирусассоциированных антигенов, в состав которых входят также белки и липопротеиды клеток макроорганизма. Данное обстоятельство способствует возникновению иммунных реакций, направленных не только против антигенных компонентов вируса, но и аутологичной ткани, которым принадлежит важная роль в повреждении печени и развитии хронического патологического процесса.

В заключение следует подчеркнуть, что обнаружение маркеров вирусной инфекции гепатита В имеет важное значение для определения этиологии, патогенеза, терапии и профилактики ряда хронических заболеваний печени.

## ГЛАВА 8

### КАРЦИНОЭМБРИОНАЛЬНЫЕ АНТИГЕНЫ И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

$\alpha$ -Фетопротейн — специфический белок с молекулярной массой 70 000, отрицательным зарядом, при электрофорезе мигрирует в зоне  $\alpha$ -глобулина.

АФП синтезируется в период эмбрионального развития организма гепатоцитами, в желточном мешке и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Экспериментальными исследованиями установлено, что на синтез АФП влияют гормоны, в частности глюкокортикоиды. Наивысшая концентрация АФП у плода (3000 мкг/мл) определяется на 13—15-й неделе внутриутробной жизни, затем его содер-



жение падает до 20 мкг/мл при рождении и продолжает уменьшаться после рождения до 0,02 мкг/мл. Использование высокочувствительных радиоиммунных методов позволяет выявить минимальные концентрации АФП (2—10 нг/мл) в сыворотке крови здоровых взрослых людей.

По своим физико-химическим свойствам АФП близок к сывороточному альбумину. По всей вероятности, АФП у эмбрионов выполняет функцию сывороточного альбумина, в известной степени регулирует иммунный ответ, снижает число клеток, синтезирующих иммуноглобулины, угнетает ответ лимфоцитов на митогены и специфические антигены [Murgita K. et al., 1978]. Не исключено, что АФП ингибирует экспрессию Ia-антигенов, стимулирует генерацию Т-супрессоров.

В сыворотке взрослых людей увеличение концентрации АФП (свыше 2000 нг/мл) встречается при гепатоцеллюлярном раке и тератобластоме, что позволяет рассматривать его как биологический маркер опухолевого роста. Однако в последние годы при помощи высокочувствительных радиоиммунных методов исследования АФП обнаруживается в сыворотке больных с различными видами новообразований, а также у больных с неопухолевыми поражениями печени — гепатитом и циррозом. Повышение концентрации АФП предположительно связывают с обширным некрозом либо с последующей интенсивной регенерацией ткани. Регенерирующие клетки печени взрослого организма, по-видимому, могут возобновить синтез АФП. Однако при частичной гепатэктомии в постоперационный период (4—12 нед), несмотря на наличие клинических и биохимических признаков выздоровления, обусловленного физиологической регенерацией печени, АФП не выявляется. Эти данные не позволяют расценивать повышение концентрации сывороточного АФП как следствие регенерации печеночной ткани. Повышенная продукция АФП поврежденной печенью может быть обусловлена снижением уровня регуляторных механизмов, угнетающих синтез АФП.

Одной из возможных причин синтеза АФП в небольших количествах могут служить метастазы в печень при опухолях желудка и кишечника. Повышение АФП до 10—50 нг/мл может наблюдаться у 40—65 % больных раком желудка, поджелудочной железы, желчных протоков, толстой кишки. Реакция печени на действие гепатотоксических канцерогенов сопровождается резким увеличением синтеза АФП, в десятки раз превышающим таковой при физиологической регенерации.



Концентрация АФП у больных с алкогольными поражениями печени может достигать 20—46 нг/мл. Увеличение содержания АФП в сыворотке крови больных алкогольным циррозом печени свыше 100 нг/мл, особенно после длительного воздержания от приема алкоголя, указывает на развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Это свидетельствует о прогностическом значении АФП при хронических заболеваниях печени.

При различных формах цирроза печени количество АФП может возрастать в сыворотке крови до 10—2000 нг/мл. На этом основании высказывается предположение, что у больных с транзиторно повышающимся содержанием АФП в крови увеличен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [Bell H., 1982].

Систематическое определение АФП целесообразно у больных после частичной резекции печени для выявления оставшейся опухолевой ткани и/или рецидива болезни. В первом случае наблюдается медленное снижение содержания АФП, во втором — после нормализации уровня сывороточного АФП следует постепенное возрастание его концентрации вплоть до резкого увеличения в поздней стадии.

АФП в сыворотке крови определяют с помощью методов двойной иммунодиффузии, иммуноэлектрофореза, ауто-радиографии, радиоиммунологического, иммуноферментного метода моноклональных антител и др. Методом двойной иммунодиффузии АФП определяют у 62 % больных с подозрением на гепатому, методом иммуноэлектрофореза — у 70 % радиоиммунологическим и иммуноферментным — у 96 %.

Некоторые исследователи выявили корреляцию между содержанием АФП и НВ<sub>s</sub>-антигена. При гепатоцеллюлярной карциноме НВ<sub>s</sub>-антиген может циркулировать в периферической крови как в свободном состоянии, так и в составе иммунных комплексов. В отдельных случаях гепатоцеллюлярной карциномы наряду с персистенцией НВ<sub>s</sub>-антигена в периферической крови определялся низкий титр НВ<sub>e</sub>-антигена, свидетельствующий о слабо выраженной репликации вируса гепатита В.

При исследовании 5000 больных с различными хроническими заболеваниями печени методом двойной иммунодиффузии и встречного иммуноэлектрофореза АФП мы выявили у 45 % из них, содержание АФП достигало 50 мкг/мл и выше (рис. 29). Группу больных с положительным АФП составили 17 мужчин и 1 женщина в возрасте свыше 50 лет с клиническим диагнозом цирроз-рак, морфологическим —



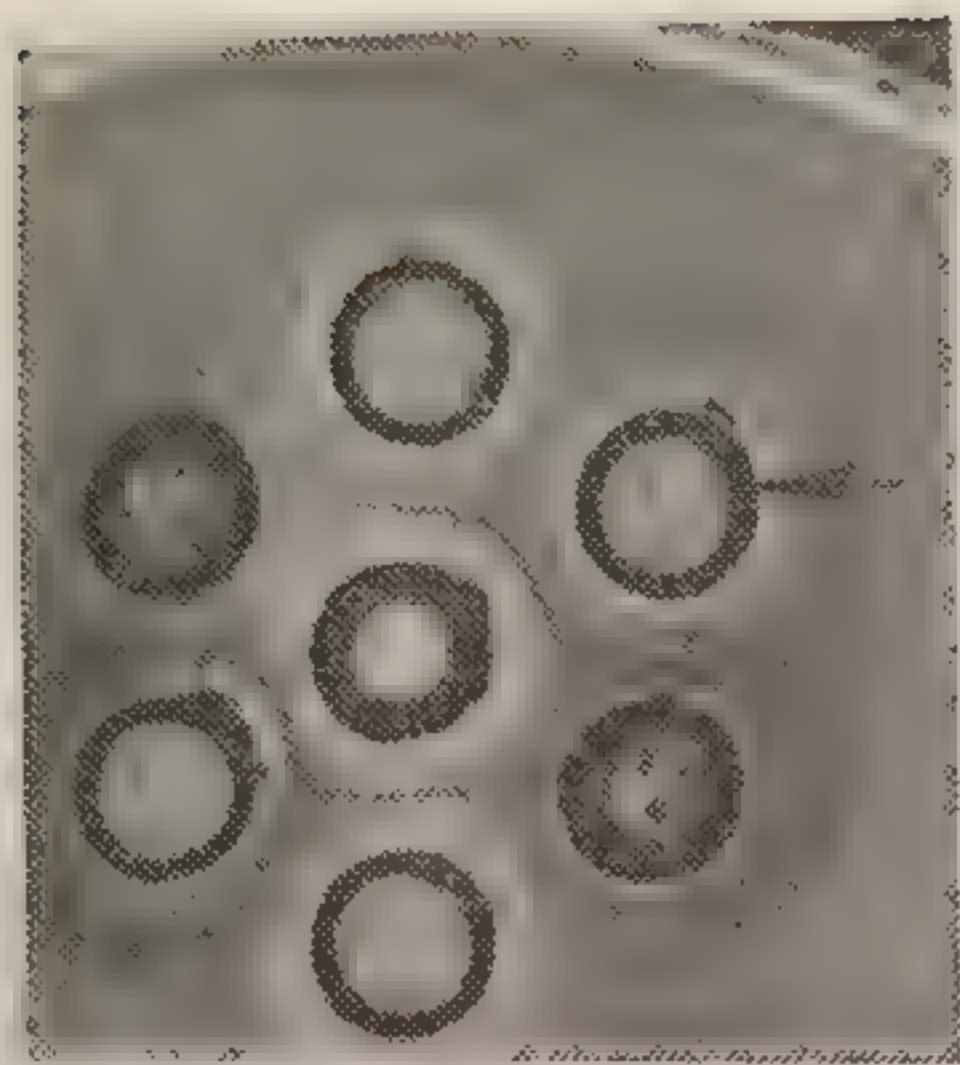


Рис. 29.  $\alpha$ -Фетопротейн (указано стрелкой) в сыворотке больного раком печени. Метод двойной иммунодиффузии в агаре.

гепатоцеллюлярная карцинома. При холангиогенном (5 больных) и метастатическом раке печени (8 больных) АФП в сыворотке крови не определялся. У больных с разными формами хронического гепатита и цирроза печени, так же как и у здоровых лиц, АФП в периферической крови методами иммунодиффузии и иммуноэлектрофореза, как правило, не обнаруживался [Зотина М. М. и др., 1983].

Из 107 обследованных больных с различными формами активного цирроза печени у 16 больных в основном первичным билиарным циррозом был выявлен «атипичный» АФП. Если для АФП характерно образование тонкой, четко очерченной линии преципитации, непосредственно переходящей в линию иммунодиагностикума, то «атипичный» АФП формирует диффузную, расплывчатую линию преципитации, которая не переходит в линию иммунодиагностикума, а образует с ней «шпору».

В ряде случаев при активном хроническом гепатите и циррозе печени обнаружены антитела к АФП одновременно с антителами к белкам сыворотки. По всей вероятности, появление «атипичного» АФП и антител к нему обусловлено синтезом поврежденными гепатоцитами измененного альбумина, имеющего общие антигенные детерминанты с АФП.

Методом не прямой иммунофлюоресценции Кунса АФП определяется непосредственно в биоптатах печени больных с различными формами хронического гепатита и цирроза печени. Специфическое свечение цитоплазмы гепатоцитов различной интенсивности имело место у 20 из 26 больных, достигая максимальной интенсивности у больных циррозом печени. На основании этого можно предположить, что динамическое наблюдение за интенсивностью свечения гепатоцитов у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени может иметь прогностическое значение.



у больных с циркулирующим в периферической крови АФП отмечается резкое преимущественное возрастание содержания IgA до 5—8 г/л. В группе больных с «атипичным» АФП на первый план выступает увеличение содержания IgM до 6 г/л и более.

У больных циррозом-раком с циркулирующим АФП на фоне сниженной спонтанной миграционной активности лейкоцитов периферической крови *in vitro* наблюдается в ряде случаев торможение миграции лейкоцитов под влиянием АФП (средний индекс миграции — 0,45). АФП ингибировал миграцию лейкоцитов также у некоторых больных активным хроническим гепатитом, циррозом печени. Положительный феномен торможения миграции лейкоцитов периферической крови у больных циррозом-раком, активным хроническим гепатитом и циррозом печени при действии АФП свидетельствует об измененной реактивности клеток к данному белку при указанных заболеваниях. Тест ингибиции адгезии лейкоцитов используется в иммунодиагностике гепатоцеллюлярной карциномы [Onji M., 1984].

Наряду с АФП в организме больных злокачественными новообразованиями органов пищеварения обнаруживается раковоэмбриональный антиген (РЭА). Он относится к гликопротеидам с молекулярной массой около 200 000, выявляется в кишечнике, поджелудочной железе, печени эмбрионов и новорожденных, а также в плазме крови в 60—70 % случаев при опухолях вследствие инфильтративного роста и усиления в клетках процессов деструкции и экскреции. Определяется РЭА с помощью методов иммунофлюоресценции, иммунодиффузии, радиоиммунологического метода и др.

РЭА содержится в низкой концентрации (до 5 нг/мл) в органах и физиологических жидкостях здоровых лиц. Повышенное его содержание в 60—80 % случаев обнаруживается в опухолевых тканях, плазме и других жидкостях организма больных с различными видами раковых новообразований, в частности при опухолях желудка, поджелудочной железы, легких, яичников, молочной железы, мочеполовых путей, миеломе и др. Наиболее постоянно и в высоких титрах РЭА обнаруживается при карциномах прямой и толстой кишки [Finlay J. et al., 1983]. РЭА гетерогенен по молекулярной массе и электрофоретической подвижности.

Для диагностики рака имеет значение количество РЭА. При доброкачественных болезнях, процессах воспаления, регенерации содержание РЭА может достигать 20 нг/мл,



при злокачественных поражениях — свыше 40 нг/мл. Повышение концентрации РЭА является поздним проявлением рака толстой кишки и не может быть использовано для ранней его диагностики. Тем не менее определение содержания РЭА позволяет оценить распространенность злокачественного процесса. Нормализация количества РЭА в постоперационном периоде указывает на полное удаление опухоли. Следовательно, этот тест позволяет судить о радикальности проведенной операции, служит для выявления ранних рецидивов опухоли у больных в послеоперационном периоде, т. е. имеет прогностическое значение.

С помощью метода прямой иммунофлюоресценции РЭА выявляется непосредственно в опухолевых клетках толстой кишки, желудка, пищевода, 12-перстной кишки, поджелудочной железы и других органов на поверхностной мембране и диффузно в цитоплазме. Кроме того, РЭА выявляется в клетках желудочно-кишечного тракта, продуцирующих слизь, что свидетельствует о связи этого антигена с функцией слизиобразования.

Умеренное повышение РЭА может быть обусловлено такими заболеваниями, как цирроз печени, хронический активный гепатит, молниеносная форма острого вирусного гепатита, полипы прямой кишки и др. [Mor G. et al., 1977; George P. et al., 1982]. РЭА обнаруживается в ряде случаев (до 30 %) при воспалительных заболеваниях кишечника: язвенном колите, болезни Крона в стадии обострения, реже в стадии ремиссии [Greenstein A. et al., 1982]. Содержание РЭА в крови коррелирует с активностью заболевания и обширностью поражений. У больных с разными формами колита, проктитом в период обострения наблюдается увеличение концентрации РЭА в крови. Временное повышение титра РЭА в крови свидетельствует об активном воспалении слизистой оболочки толстой кишки. Однако уровень РЭА в этих случаях не превышает 10 нг/мл и обычно возвращается к нормальным показателям при снижении активности процесса. Вместе с тем следует отметить, что нормальный уровень РЭА в плазме не исключает наличие раковой опухоли. Высокая концентрация РЭА в сочетании с гистологической дисплазией и продолжительностью заболевания является дополнительным фактором для оценки потенциальной злокачественности язвенного колита.

При язвенном колите и других воспалительных заболеваниях толстой кишки в результате повышения проницаемости клеточных мембран некоторые внутриклеточные вещества, в том числе и РЭА, попадают в кровь. В повреж-



денной печени, при некоторых формах хронического активного гепатита и цирроза печени, по-видимому, снижено расщепление гликопротеида с активностью РЭА, образующегося вне печени. В результате нарушается клиренс РЭА и происходит его накопление в крови. Кроме того, сами гепатоциты могут синтезировать гликопротеид, обладающий активностью РЭА, особенно при циррозе печени с трансформацией в рак. Указанные изменения не всегда сопровождаются перечисленными патологическими процессами, поэтому увеличение РЭА в крови может иметь эпизодический характер.

При злокачественных поражениях органов пищеварения встречаются также такие карциноэмбриональные белки, как тканевый полипептидный антиген, изофермент щелочной фосфатазы, эмбриональная форма  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, панкреатический онкофетальный антиген, эмбриональный преальбумин и др.

Зародышевый сульфогликопротеиновый антиген содержится в желудочном соке плода и у 96 % больных раком желудка.

$\gamma$ -Глутамилтранспептидаза (ГГТП) — специфический белок, синтезируемый гепатоцитами в период эмбрионального развития организма. ГГТП — фермент с молекулярной массой 90 000, обладает гидролитическими и транспортными функциями, участвует в обмене глутатиона, транспорте аминокислот и пептидов через клеточные мембраны. Активность ГГТП возрастает при ряде хронических заболеваний печени, в том числе и при злокачественных поражениях печени и желчных путей. Резкое возрастание ГГТП (до 585 ед/л по сравнению с 42,6 ед/л в группе контрольных лиц) отмечали у 100 % больных гепатоцеллюлярным и холангиогенным раком печени. Менее выраженное увеличение активности ГГТП отмечено у больных с метастатическим раком печени. При раке другой локализации без метастазов в печень повышения активности ГГТП не наблюдалось [Логинов А. С., Карташева Н. А., 1982].

Панкреатический эмбриональный антиген с помощью антисыворотки к ткани эмбриональной поджелудочной железы обнаружен в соответствующем органе плода человека, опухоли ткани поджелудочной железы, а также в сыворотке крови и панкреатическом содержимом больных раком поджелудочной железы. Химические исследования показали, что этот антиген значительно отличается от РЭА и других неспецифических, перекрестно реагирующих антигенов, является гликопротеидом. Его определение в крови можно использовать в качестве скрининг-метода для выявления



рака поджелудочной железы [Schmiegel W. et al., 1981; Nomma T. et al., 1983].

Таким образом, злокачественные поражения органов пищеварения сопровождаются увеличением количественного содержания эмбриоспецифических антигенов. Обнаружение последних с помощью иммунологических методов исследования имеет определенное диагностическое и прогностическое значение при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

## ГЛАВА 9

### ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В патогенезе некоторых поражений желудочно-кишечного тракта определенная роль принадлежит генетическим факторам. Подтверждением этому служит взаимосвязь между болезнями и генетически обусловленными признаками, маркерами. К последним относятся антигены гистосовместимости — HLA, которых насчитывается свыше 100. Они присутствуют на поверхности лимфоцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов, а также клеток печени, почек, легких, костного мозга и других органов и тканей человека. За экспрессию связанных с мембраной клеток антигенов системы HLA ответствен ГКГ. В систему HLA входят 5 локусов — A, B, C, D и DR. HL A-A-, B-, C-локусы связаны в основном с Т-лимфоцитами, а D-, DR-локусы — с В-лимфоцитами. Антигены локусов A, B, C относятся к I классу, D, DR — к II классу. HLA-антигены I класса на мембранах гепатоцитов здоровых лиц не определяются, однако они присутствуют на мембранах эпителиальных клеток желчных протоков, клеток, выстилающих синусоиды, фибробластов и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Наиболее существенна роль антигенов II класса, регулирующих иммунный ответ и ассоциирующихся с разными заболеваниями [McFarlane J. et al., 1983].

Антигены системы HLA I и II классов имеют различную биохимическую структуру: антигены I класса — мембранные гликопротеиды, состоящие из двух фрагментов — тяжелого и легкого. Последний является  $\beta_2$ -микроглобулином, белком с низкой молекулярной массой, близким по структуре к легким цепям иммуноглобулинов. В HLA-DR он от-



сутствует. Средняя концентрация  $\beta_2$ -микроглобулинов у здоровых лиц составляет 1,5 мг/л. Повышение содержания  $\beta_2$ -микроглобулина в крови до 3 мг/л и более наблюдается при некоторых болезнях желудочно-кишечного тракта, в частности при различных формах активного хронического гепатита (у 85 % больных), первичном билиарном циррозе (у 80 % больных). При лекарственном, хроническом персистирующем гепатите содержание  $\beta_2$ -микроглобулина повышено незначительно (у 31 % больных). Увеличение концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина выявлено также при воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, язвенном колите). Концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина не коррелирует с содержанием билирубина,  $\gamma$ -глобулина и активностью трансаминаз;  $\beta_2$ -микроглобулин — мембранный белок — рассматривается как индикатор активации лимфоцитов при хронических заболеваниях печени, кишечника.

Полиморфизм HLA-антигенов позволяет предположить, что эта система играет важную роль в ряде биологических феноменов (генетический контроль иммунного ответа, активность комплемента, уровень цАМФ, клеточная адгезия, и др.) Благодаря сцепленности генов, контролирующих антигены гистосовместимости, с генами иммунного ответа при определенном HLA-фенотипе может быть закодирован как сильный, так и слабый иммунный ответ, дефект иммунорегуляторных клеток. С ГКГ связана устойчивость или восприимчивость к ряду болезней. ГКГ контролирует, по видимому, не только течение патологического процесса, но и чувствительность к медикаментам, в том числе к кортикостероидным препаратам, левамизолу и др.

Частота распределения специфичностей системы HLA среди больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения, по данным разных авторов, переменна. Чаще встречаются следующие антигены системы: A3, B5, B8, BW15, B22, B29, BW35, DR3, DR4, DR5, DR7 и др. В ряде исследований отмечается более частое выявление HLA-B8 среди больных с неспецифическим язвенным колитом, системной красной волчанкой, хроническим активным гепатитом (у 40—82 %) по сравнению со здоровыми лицами (у 16 %).

Хронический активный гепатит — прогрессирующее заболевание, возникновение которого обусловлено рядом факторов, в том числе и генетических. Особенно существенна роль генетических факторов в развитии аутоиммунного гепатита. Последний преобладает у женщин в возрасте до 30 лет, что может определяться влиянием иммунорегуля-



торных генов, сцепленных с X-хромосомой. Наблюдается высокая степень ассоциации HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативного гепатита, в том числе лекарственного с HLA-B8, HLA-A1, A9, HLA-Dw3 и DR3. HLA-B8 ассоциируется не только с хроническими активными поражениями печени, но и с другими заболеваниями, характеризующимися выраженными иммунопатологическими сдвигами (системная красная волчанка, склеродермия, миастения, синдром Сьегрена, бронхиальная астма, герпетический дерматит и др.). Этот антиген встречается чаще других у лиц с выраженным иммунным ответом на бактериальные, вирусные антигены, а также аутоантигены. В частности, у носителей антигена HLA-B8, страдающих хроническими активными заболеваниями печени, обнаруживаются более высокие титры антител к вирусу кори, а также аутоантител к субклеточным структурам ядра и цитоплазмы. Однако эти данные нуждаются в уточнении.

По нашим данным, в группе больных с хроническими активными заболеваниями печени чаще выявлялся антиген HLA-B8 (риск заболеваемости 1,686). У 50 % здоровых родственников первой степени родства обнаружены антигены HLA-B8 и HLA-A10. Отмечено, что более 50 % здоровых родственников — носителей антигенов HLA-B8 и HLA-A10, имели различные нарушения иммунного статуса [Логинов А. С. и др., 1981].

Исследования гуморального иммунитета у больных активным хроническим гепатитом и их родственников позволили выявить значительное повышение содержания  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулинов и тканевых антител. Различные нарушения гуморального иммунитета у родственников больных активным хроническим гепатитом встречаются чаще, чем у здоровых лиц (контроль). По-видимому, генетический фактор обуславливает возможность развития иммунопатологических механизмов, например, детерминирует активность клеток-супрессоров, поскольку его влияние у разных членов семьи проявляется различными формами поражений иммунной системы.

Данные о частоте выявления определенных специфичностей HLA у больных HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивным и HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативным хроническим активным гепатитом довольно противоречивы [Par A. et al., 1980]. Так, при хроническом активном гепатите без HB<sub>s</sub>-антигена чаще обнаруживаются антигены HLA-B8, HLA-A1, A9, HLA-DR3. Наименее благоприятен прогноз при хроническом активном гепатите у лиц с антигеном HLA-DR3. У больных хро-



ническим активным гепатитом с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена преобладают антигены HLA-A2, HLA-B5, B12, BW15. Следует отметить, что антигены HLA-B5 при хроническом активном гепатите обнаруживаются чаще, чем у лиц контрольной группы независимо от персистенции HB<sub>s</sub>-антигена [Montano L. et al., 1982].

Чувствительность организма к инфицированию вирусом, по всей вероятности, генетически детерминирована. Частота выявления антигена HLA-B8 повышена в группе больных, способных к элиминации вируса гепатита В. Персистенция HB<sub>s</sub>-антигена у больных активным хроническим гепатитом, вероятно, обусловлена отсутствием HLA-B8 либо ассоциацией с HLA-BW15. Развитие хронического вирусного гепатита зависит от свойств вируса и от состояния специфического иммунитета, факторов неспецифической защиты, генетической предрасположенности. При хроническом активном гепатите, обусловленном вирусом гепатита В, отмечается увеличение частоты выявления HLA-BW15, BW35. Увеличение содержания антигенов системы HLA (А-, В-, С-локусов) обнаружено в гепатоцитах больных с низким уровнем вирусной репликации (с наличием HB<sub>e</sub>-антител) по сравнению с таковыми у больных с высоким уровнем вирусной репликации (с наличием HB<sub>e</sub>-антигенов). Это повышение содержания антигенов гистосовместимости в гепатоцитах может быть связано со снижением мембранной проницаемости для вирусных антигенов. Подобные соотношения между антигенами системы HLA и вирусом гепатита В могут влиять на интенсивность Т-клеточной деструкции инфицированных гепатоцитов. В литературе описаны случаи заболеваемости первичным билиарным циррозом близких родственников — матери и дочери, сестер, что свидетельствует о роли генетических факторов в патогенезе данного заболевания наряду с увеличением частоты обнаружения HLA-BW35 и HLA-DR3. В большинстве случаев первичного билиарного цирроза на клеточных мембранах определяются антигены классов I и II системы HLA. Наряду с этим получены данные, которые не позволяют отнести антигены клеток билиарного тракта к системе HLA.

При первичном склерозирующем холангите чаще выявляется антиген HLA-B8 (у 60 % больных), чем у лиц контрольной группы (25 %). В ряде случаев у больных определяется также антиген HLA-A1. Частота выявления антигена HLA-B12, напротив, у больных склерозирующим холангитом снижена до 8 %, у здоровых — 30 %. У больных склерозирующим холангитом с наличием антигена HLA-B8



несколько чаще выявляется некроз печени, однако концентрация IgM существенно не отличается от таковой у больных без антигена HLA-B8 [Chapman R. et al., 1983].

Алкогольные поражения печени ассоциируются с антигенами системы HLA-A2, B8, B13, B27, B37, DW3, DWR3 и др. [Eddleston A., Davis M., 1982]. Более частое выявление антигена HLA-B8 наблюдалось у больных алкогольным гепатитом и циррозом печени (40 %) по сравнению со здоровыми лицами (22 %). У больных алкогольным циррозом печени частота выявления антигена HLA-B40 составила 48 %, тогда как у здоровых лиц — 8,03 % [Bell H., Nordhagen et al., 1983]. Антиген HLA-B40 обнаружен всего лишь у 12 % больных жировой дистрофией печени. Антиген HLA-DR3 определялся у 31 % больных с алкогольным поражением печени, антиген HLA-A2 — у 64 %, однако антиген HLA-A2 нередко встречается у здоровых лиц (41 %), тогда как антиген HLA-DR3 — всего лишь у 11 %. У мужчин антиген HLA-DR3 определяется чаще (у 33 %), чем у женщин (у 25 %). Не обнаружено существенных различий в клинической картине заболевания, частоте развития цирроза печени и содержании сывороточных иммуноглобулинов в группе больных хроническим алкогольным гепатитом с наличием антигенов HLA-A2 и DR3 и без таковых [Bron B. et al., 1982].

У больных хроническим алкогольным панкреатитом отмечено значительное увеличение частоты выявления антигена HLA-B40 (у 21,1 %), а также HLA-Aw23, HLA-Aw24. Реже встречаются антигены системы HLA-A9, B18 и B37 [Dani R. et al., 1978; Fauchet R. et al., 1979]. Развитие алкогольных поражений печени, поджелудочной железы контролируется генами, сцепленными с локусами A, B, DR HLA-антигенов. Нарушения функциональной активности иммунной системы являются скорее вторичными, хотя нельзя в ряде случаев полностью исключить и их генетическую обусловленность. Некоторым авторам не удалось выявить четко выраженной взаимосвязи между алкогольными поражениями желудочно-кишечного тракта и специфичностями HLA.

Гемохроматоз у 29—76 % больных ассоциируется с антигенами HLA-A3, B14, гаплотипом A3/B14.

Генетическими факторами, способствующими развитию язвы 12-перстной кишки, являются 0(I) группа крови, отсутствие секреции желудочного сока, наличие антигена HLA-B5. HLA-B5 встречается у 24 % мужчин с дуоденальной язвой, в контрольной группе — у 10 % [Rotter J. et al.,



1977]. Следовательно, при наличии антигена HLA-B5 опасность возникновения дуоденальной язвы у мужчин увеличивается.

При типировании антигенов системы HLA (A, B, C и DR) у больных болезнью Крона выявлена отчетливая связь с антигенами системы HLA-Bw44, Cw5, Cw3, Bw62, DR4, DR5 и аллотипами компонента B1, C4. Ассоциация с антигенами HLA-Bw46, Bw51 выражена слабо. Частота обнаружения антигена HLA-B12 значительно выше у больных болезнью Крона (у 52 %), чем у больных язвенным колитом (у 21 %). Одним исследователям удалось обнаружить различия в частоте обнаружения антигена HLA-DR при болезни Крона, язвенном колите и у лиц контрольной группы, другим — нет. Отмечено одновременное обнаружение антигенов HLA-B12, C5, DR7 при болезни Крона. Следовательно, антигены системы HLA могут играть существенную роль в возникновении данного заболевания, определяя чувствительность к нему [Nikbin B. et al., 1979; Bertrams G. et al., 1982; Smolen J. et al., 1982].

При глютенчувствительной энтеропатии (целиакии) в 60—94 % случаев отмечается связь с антигенами системы: HLA-B8, DR3, DR7, DR5 [Simpson F. et al., 1981; Kluge F. et al., 1984].

Типирование по антигенам A, B, C локусов системы HLA позволило установить, что при лимфопролиферативных заболеваниях тонкой кишки имеет место значительное увеличение содержания антигена HLA-Aw19 и B12. Однако наиболее характерным признаком данного заболевания является одновременное присутствие антигена HLA-Aw19 и B12. Корреляция между гаплотипом системы HLA-Aw19/B12 и иммунопролиферативным процессом может быть использована для выявления группы «повышенного риска», особенно среди членов одной семьи [Swinson C. et al., 1983].

В литературе приводятся сообщения, согласно которым у больных язвенным колитом значительно возрастает частота обнаружения антигена HLA-B5 и B35 по сравнению с контрольной группой. HLA-B5 обнаруживается у 80 % больных язвенным колитом женщин преимущественно при тотальном поражении кишки. При геморрагическом ректоколите у 66 % больных выявляется антиген HLA-A27. Видимо, у лиц с данным фенотипом имеется предрасположенность к развитию указанного заболевания.

Выявленная тенденция к повышенной частоте определенных специфичностей антигенов гистосовместимости, особенно на уровне гаплотипа и супратипа, свидетельствует о



генетической обусловленности интенсивности иммунных реакций при хронических болезнях органов пищеварения.

Четкой трактовки различий в распределении антигенов системы HLA среди здоровых и больных пока еще нет. Антигены системы HLA, по-видимому, могут иметь общие антигенные детерминанты с некоторыми бактериями или вирусами. Не исключено, что вирусы временно могут приобретать антигены системы HLA переболевших лиц. В результате иммунная система организма не распознает бактериальные и вирусные антигены как чужеродные. Эта молекулярная мимикрия определяет избирательное угнетение иммунного ответа или толерантность при том или ином фенотипе. Кроме того, антигены системы HLA могут играть роль рецепторов для присоединения некоторых вирусов, бактерий, гормонов и др., после чего такой комплекс становится мишенью для иммунной системы. Развитие иммунных реакций против подобных комплексов может приводить к возникновению аутоиммунного заболевания.

Таким образом, особенности распределения антигенов системы HLA среди больных позволяют уточнить роль генетических факторов в патогенезе ряда заболеваний, выявить относительный «риск заболеваемости». Они имеют значение также для нозологической классификации, дифференциальной диагностики и прогноза заболеваний органов пищеварения.

## ГЛАВА 10

### ЗНАЧЕНИЕ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Болезни органов пищеварения сопровождаются изменениями функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, выраженными в различной степени в зависимости от характера пораженного органа, этиологического фактора, активности патологического процесса, его распространенности, терапии.

Изменения функциональных свойств В-лимфоцитов проявляются их поликлональной активацией, гипергаммаглобулинемией, увеличением содержания сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, противобактериальных, противовирусных, противотканевых антител и аутоантител, ревматоидного фактора, крио- и пироглобулинов, парапро-



иммунных комплексов и др. Гипергамма- и иммуноглобулинемия при заболеваниях органов пищеварения варьируют в довольно широких пределах в зависимости от формы поражения, а также состояния естественной резистентности и функциональной активности иммунной системы. При хронических воспалительных болезнях органов пищеварения повышается содержание преимущественно IgG и IgM. Возрастание количества как сывороточного, так и секреторного IgA более характерно для алкогольных и злокачественных поражений желудочно-кишечного тракта. Увеличение содержания классов и типов иммуноглобулинов может быть пропорциональным либо избирательным с нарушением физиологического соотношения между ними.

Повышение содержания иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов сопровождается изменениями в системе комплемента. Последние отражают нарушения его синтеза и катаболизма в органах пищеварения, активацию по классическому или альтернативному пути, фиксацию иммунными комплексами.

Наиболее постоянная и максимально выраженная гипергамма- и иммуноглобулинемия выявляются при хронических активных заболеваниях печени с аутоиммунным компонентом — некоторых формах активного хронического гепатита и цирроза печени. При хронических воспалительных поражениях желчного пузыря, поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки количество иммуноглобулинов повышается в меньшей степени и нерегулярно.

Гипогамма- и иммуноглобулинемия встречаются в основном при поражениях кишечника с нарушением всасывания.

С различными классами иммуноглобулинов — G, M, A, D, E — связана активность антител к антигенам различной специфичности — экзогенной и аутологичной природы.

Нарушение клеточно-опосредованных реакций при хронических заболеваниях органов пищеварения проявляется изменением содержания и функциональных свойств фагоцитов, Т-лимфоцитов, включающих угнетение супрессорной, увеличение хелперной, монокин- и лимфокинпродуцирующей, цитотоксической активности и др.

Возникает вопрос, каково же участие иммунных реакций в развитии и течении болезней органов пищеварения, функции тканей желудочно-кишечного тракта, хронизации патологического процесса. В настоящее время дать однозначный и исчерпывающий ответ на этот вопрос представ-



ляется затруднительным. Роль иммунных реакций при заболеваниях органов пищеварения определяется многими факторами экзогенной и эндогенной природы.

В развитии иммунопатологических процессов большое значение имеет вирусная инфекция, в частности вирус гепатита В, ни А, ни В, цитомегаловирус, вирус кори, герпеса, микровирусы, ротавирусы и др. Однако далеко не всегда хронические прогрессирующие заболевания органов пищеварения удается связать с какой-либо определенной вирусной инфекцией, идентифицировать ее. Выявление противовирусных антител подтверждает контакт макроорганизма с вирусной инфекцией, позволяет предположить вирусную природу болезни. Медленно прогрессирующие инфекции развиваются преимущественно при заражении малопатогенными вирусами в условиях недостаточности функциональной активности иммунной системы [Swenson P. et al., 1983]. Интенсивная продолжительная реакция иммунной системы на вирус, бактерии, паразиты и другие инфекционные микроорганизмы может способствовать развитию иммунопатологических, аутоиммунных реакций, иммунокомплексных болезней. В частности, молниеносную форму острого вирусного гепатита В связывают с чрезмерно интенсивной реакцией на антигены вируса.

Инфекционные антигены, продукты жизнедеятельности вирусов, бактерий, паразитов и др. адсорбируются на поверхности клеток макроорганизма, изменяют антигенные свойства мембран. Кроме того, на поверхности инфицированных клеток могут появляться новые антигены. Деструкция клеток и тканей, их структурная модификация сопровождаются демаскировкой, высвобождением скрытых, «забарьерных» антигенов, не контактировавших ранее с иммунокомпетентными клетками. Последние выявляют незначительные конформационные изменения аутоантигенов и реагируют на них.

Повышение антигенной и аутоантигенной активности тканей желудочно-кишечного тракта может наступать не только при действии инфекционных, но и токсических агентов. К последним относятся лекарственные, наркотические средства, в том числе анестетики (галотан, этанол), релаксанты, антиаритмические, жаропонижающие, психофармакологические и другие препараты, которые могут действовать как гаптены либо триггеры, вовлекающие иммунную систему в патологический процесс.

В развитии ряда поражений тканей желудочно-кишечного тракта имеет значение способность иммунной системы



различать генетически чужеродные антигены от собственных и соответствующим образом реагировать на них. Имунные реакции, направленные на элиминацию чужеродных агентов (инфекционных, токсических, пищевых), поддержание гомеостаза, оказывают защитное действие. В этом заключается их биологическая целесообразность. Вместе с тем при некоторых условиях иммунный ответ из фактора защиты может стать фактором повреждения.

Развитию иммунопатологических процессов при болезнях органов пищеварения может способствовать наличие общих антигенных детерминант между некоторыми видами инфекционных микроорганизмов и системой HLA тканей желудочно-кишечного тракта. В результате подобной молекулярной мимикрии возможно избирательное угнетение иммунного ответа, длительная персистенция инфекционных микроорганизмов. У лиц с определенным фенотипом цитотоксические антитела, клетки, лимфотоксины, направленные против вирусов, бактерий, благодаря общности антигенных структур могут реагировать с аутологичными клетками — носителями соответствующей специфичности HLA. Нарушение симбиоза, изменение микрофлоры, повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта часто сопутствует появлению антибактериальных антител, способных, видимо, перекрестно реагировать с антигенами тканей органов пищеварения.

Основным дефектом иммунной системы при хронических прогрессирующих заболеваниях органов пищеварения является дефицит антигенспецифических Т-супрессоров. Последний способствует активации Т-эффекторов с цитотоксическими свойствами по отношению к антигенам желудочно-кишечного тракта, а также Т-хелперов, которые могут появляться в результате спонтанной мутации [Cagella G. et al., 1982; Zetterman R. et al., 1980]. Т-хелперы индуцируют поликлональную активацию В-клеток, продукцию специфических и неспецифических антител. Антитела могут реагировать с антигенами мембран, цитоплазмы, ядра клеток, внеклеточными антигенами. Существенную патогенетическую роль играют антитела к антигенным компонентам аутологичных клеток, тканей, органов желудочно-кишечного тракта, таких, как специфический липопротейн гепатоцитов, эпителий желчных канальцев, тонкой и толстой кишки, и др. Цитотоксические аутоантитела могут оказывать повреждающее действие, фиксируясь на клетках-мишенях либо в составе иммунных комплексов.

Взаимодействие неидентифицированных еще тканевоспе-

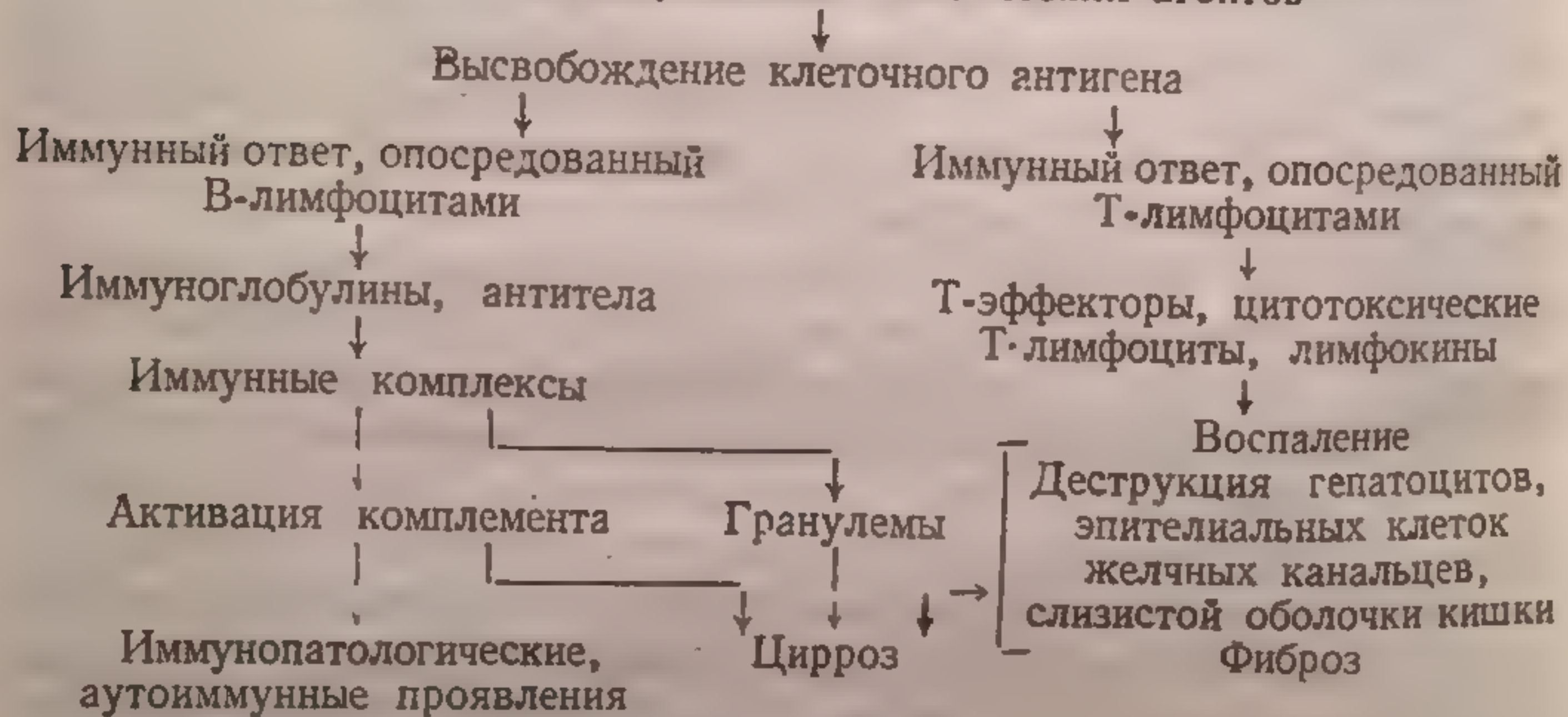


цифических аутоантигенов с аутоантителами сопровождается формированием иммунных комплексов, активирующих систему фагоцитов и комплемента. Важное значение имеют компоненты комплемента, обладающие цитолитическими, анафилатоксическими свойствами: C3a, C5a, C5b, C6, C7, C8, C9. Активированные макрофаги выделяют протеиназы, лизоцим, простагландины, пирогены; факторы, усиливающие пролиферацию фибробластов, лимфоцитов и др.

Вследствие повреждения клеток тканей желудочно-кишечного тракта цитотоксическими антителами, комплексами, иммунными комплексами, Т-лимфоцитами, лимфокинами, монокинами, незавершенного фагоцитоза высвобождаются новые антигенные структуры, стимулирующие очередной цикл аутоиммунных реакций, дальнейшее усиление патологического процесса.

Схематично развитие иммунопатологических процессов при поражениях органов пищеварения можно представить следующим образом (схема 2), провоцирующие факторы

Схема 2. Повреждение клеток тканей органов пищеварения при действии инфекционно-токсических агентов



(например, вирусы, бактерии, токсины и др.) вызывают нарушение целостности клеток тканей желудочно-кишечного тракта, способствуют их деструкции или структурной модификации. В результате образуются новые либо демаскируются, высвобождаются антигенные структуры, генетически чужеродные для организма, воздействующие на его иммунную систему. На фоне угнетенной супрессорной активности (генетически детерминированной или индуцированной неспецифическими факторами внешней среды) накапливаются клоны цитотоксических лимфоцитов и продуцентов антител,



направленных против антигенных структур аутологичных тканей желудочно-кишечного тракта. В результате аутоиммунных реакций происходит необратимая деструкция тканей с нарушением функций соответствующих органов [Berg P. 1982]. Разумеется, реальная картина развития аутоиммунных процессов в органах пищеварения значительно сложнее, так как при этом вовлечены и весьма сложно взаимосвязаны многие факторы экзогенной и эндогенной природы.

Генетическая предрасположенность, наличие определенного фенотипа, специфичностей HLA является важным условием для возникновения иммунопатологических процессов при хронических заболеваниях органов пищеварения. Генетическая обусловленность регуляции иммунного ответа подтверждается высокой частотой HLA-B8 и DRw3, семейными случаями некоторых болезней, таких, как аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, и др. С гаплотипом B8/DRw3 ассоциированы различные дефекты иммунной системы, такие, как изменение супрессорной и пролиферативной активности Т-лимфоцитов [Kato Y. et al., 1982].

По-видимому, сцепленные с определенными аллелями HLA-A, B-, DR-локусов гены, контролирующие интенсивность иммунного ответа, и являются конкретным выражением генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям. Эту предрасположенность могут модулировать факторы внешней среды.

Имунопатологические, в первую очередь аутоиммунные, реакции чаще развиваются у женщин особенно в критические периоды — пубертатный, пре- и климактерический. Примерами этому могут служить аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, нередко манифестирующие в указанные периоды. Беременность может провоцировать обострение заболевания либо его начало. Следовательно, половые гормоны оказывают существенное влияние на функциональное состояние иммунной системы. Нейро-эндокринное воздействие на течение иммунных процессов реализуется через посредство рецепторов для гормонов (глюкокортикоидов, инсулина, соматотропного гормона и др.), нейромедиаторов (ацетилхолина,  $\beta$ -адренергических агентов и др.), которые присутствуют на лимфоцитах и доэвочных клетках. Гормоны и медиаторы регулируют иммунный ответ на клеточном и молекулярном уровне, воздействуя на метаболизм, транспорт различных субстанций в мембранах клеток, контакт антигена с лимфоцитами, их



пролиферацию, синтез лимфокинов и др. Стероидные гормоны, андрогены угнетают иммунный ответ, тироксин, инсулин, эстрогены — усиливают.

В патогенез ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта могут вовлекаться различные типы иммунных реакций. Реакции I типа обусловлены антителами-реагинами, относящимися главным образом к IgE и IgG4. Основными клетками-мишенями, непосредственно реагирующими на взаимодействие специфического антигена с IgE-антителами, являются тучные клетки. Дегрануляцию тучных клеток вызывают также некоторые типы IgG4-антител при участии анафилатоксинов — C3a и C5a. Реагиновый тип гиперчувствительности имеет значение в патогенезе пищевой аллергии, целиакии, гиперэозинофильных гастроэнтеритов, неспецифического язвенного колита [Metcalf D., 1984].

Действующим началом реакций II типа являются цитотоксические антитела к антигенам поверхностных мембран клеток органов пищеварения. Повреждение тканей при реакциях III типа связано с иммунными комплексами, IV типа — с Т-клетками, прежде всего цитотоксическими лимфоцитами. Имунокомплексное повреждение эпителия желчных ходов может предшествовать развитию фиброза, гранулем при первичном билиарном циррозе, некрозу гепатоцитов при хроническом активном гепатите [Bodenheimer H. et al., 1979]. Примером повреждающего действия клеточно-опосредованных реакций IV типа может служить хронический активный гепатит, болезнь Крона и др. [Collucci G., Pagonetto F., 1983]. В развитии и течении хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта преобладающими являются II, III, IV типы иммунных реакций, их сочетание, а также, видимо, пока еще неидентифицированные иммунные механизмы.

Иммунные реакции вовлекаются в патогенез острого, хронического гепатита, цирроза. Обострения хронического холецистита, холангита, панкреатита также определенным образом связаны с иммунопатологическими реакциями к бактериальным, тканевым антигенам. Иммунные механизмы играют существенную роль в развитии некоторых форм хронического гастрита, пернициозной анемии, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, проктита, и др.

В патогенезе ряда острых и хронических заболеваний печени имеют значение иммунные реакции, направленные против антигенов поверхностных мембран гепатоцитов (печеночно-мембранный, печеночно-специфический белок), а также экспрессированных на мембранах вирусассоцииро-



ванных антигенов. Активация эффекторных иммунокомпетентных клеток в очагах воспаления за счет выработки хемотаксических факторов, изменение функциональной активности антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов и неспецифических естественных клеток-киллеров, повреждающее действие монокинов, лимфотоксенов, антител, циркулирующих иммунных комплексов и комплемента — основные иммунопатологические механизмы деструкции ткани печени [Köhler P., 1982; Nakamura I. et al., 1983; Mondelli M., Eddleston A., 1984]. Хронизация патологического процесса способствуют антитела, расположенные на мембранах гепатоцитов, модулируя повреждающее действие Т-лимфоцитов в отношении пораженных вирусом клеток [Frazer J. et al., 1983].

Фактическим подтверждением роли иммунных механизмов в патогенезе различных форм хронического активного гепатита и цирроза печени служат плазмноклеточная инфильтрация, гипергамма- и иммуноглобулинемия, повышенная циркуляция противобактериальных, противовирусных антител, аутоантител, иммунных комплексов, цитотоксический эффект лимфоцитов на аутологичные гепатоциты и эпителий желчных канальцев, дефицит антигенспецифических Т-супрессоров и ЕКК, повышенная частота специфичностей HLA-B8, HLA-DR3, положительное терапевтическое действие иммунодепрессантов и др. Эти данные были получены за последние три десятилетия [Sherlock S., 1975; Berg P., 1979; Bernstein R. et al., 1984; Mondelli M., Eddleston A., 1984].

Патогенетическая роль иммунных механизмов при болезнях печени неоднозначна, она определяется этиологией, формой поражения [Маколкин В. И. и др., 1981; Подымова С. Д., 1984]. Выраженные изменения функциональной активности иммунной системы отмечаются при хроническом активном гепатите — полиэтиологичном воспалительном заболевании печени, продолжающемся не менее 6 мес [Апросина З. Г., 1981; Thomas H. et al., 1982; Popper H., Paronetto F., 1984]. Наиболее частым этиологическим фактором хронического гепатита являются вирусная инфекция, прежде всего вирус гепатита В (10—67 %). Его идентификация основана на выявлении в сыворотке крови и гепатоцитах больного HB<sub>s</sub>-, HB<sub>e</sub>-, HB<sub>c</sub>-антигенов или антител к ним. Медикаментозные гепатиты, а также гепатит при болезни Вильсона—Коновалова, врожденной недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина и алкогольный хронический гепатит наблюдаются сравнительно редко.



Однако выявить причину заболевания удастся далеко не всегда, особенно при активном хроническом гепатите, у женщин с системными внепеченочными проявлениями, высоким содержанием  $\gamma$ - и иммуноглобулинов, аутоантител и др. В патогенезе данной формы гепатита доминирующую роль, по-видимому, играют нарушения иммунной регуляции, генетически детерминированный дефицит антигенспецифических Т-супрессоров, встречающиеся в основном у лиц с фенотипом HLA-B8 [Popper H., Paronetto F., 1984].

Развитие и течение хронического гепатита вирусной этиологии в значительной степени обусловлено иммунопатологическими реакциями на антигены вируса и модифицированные или ассоциированные с ним антигены клеточных мембран. Специфический белок печени, присутствующий на мембране гепатоцитов в естественных условиях, может играть роль аутоантигена при аутоиммунном и вирусиндуцированном хроническом гепатите [Hopf U., Möller B., 1984].

Методом иммунофлюоресценции показано, что взаимодействие данного антигена с IgG-антителами, содержащимися в сыворотке больных HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативным хроническим гепатитом, сопровождается линейным свечением мембраны гепатоцитов. Применение сыворотки HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивных больных вызывало гранулярное свечение гепатоцитов. Механизмы патогенеза хронического вирусного и аутоиммунного гепатита могут существенно различаться на ранних, начальных стадиях заболевания. В период выраженной манифестации клинической картины эффекторные иммунные механизмы, вызывающие тканевую деструкцию, могут быть сходными [Thomas H. et al., 1982].

Гистологически данное заболевание характеризуется мелкоочаговыми некрозами, тесным контактом лимфоцитов и гепатоцитов с последующей их деструкцией, инфильтрацией порталных трактов и перипортальных зон лимфоидными и плазматическими клетками, особенно выраженной при аутоиммунном гепатите [Popper H., Paronetto, F., 1984]. Мелкоочаговые некрозы, клиновидно распространяющиеся в паренхиме печени, связаны, по всей видимости, с действием цитотоксических антител, иммунных комплексов, Т-лимфоцитов, лимфотоксинов. Гепатоциты, в цитоплазме которых содержится HB<sub>s</sub>-антиген, при окрашивании орсеином имеют вид матового стекла. Образование просветленных зон в ядрах гепатоцитов связано с HB<sub>c</sub>-антигеном [Thomas H. et al., 1982].

Клинически хронический активный гепатит нередко протекает циклически, с фазами обострения и ремиссии.



У больных хроническим активным гепатитом с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена клинические и лабораторные признаки заболевания в среднем выражены менее интенсивно, чем при HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном хроническом активном гепатите. Внепеченочные проявления активного хронического гепатита включают васкулиты, гломерулонефриты, артралгии, гемолитическую анемию, нейтропению, лихорадку, кожные поражения, синдром Сьегрена и др. При активном хроническом гепатите возможно спонтанное выздоровление, однако чаще имеет место трансформация в цирроз печени, особенно хронического активного гепатита с выраженными мостовидными и интралобулярными некрозами, высоким уровнем HB<sub>s</sub>- и HB<sub>e</sub>-антигена. Лечение кортикостероидами (в сочетании с азатиоприном или без него) улучшает прогноз тяжелых форм активного хронического гепатита с отрицательным HB<sub>s</sub>-антигеном в отношении продолжительности жизни, но не предотвращает перехода активного хронического гепатита в цирроз печени.

Максимальной интенсивности изменения функциональной активности иммунной системы наблюдаются при первичном билиарном циррозе, что позволяет предположить участие иммунных механизмов в патогенезе данного заболевания [Bodenheimer H. C., 1979; Berg P., 1982; Sherlock S., 1982]. Первичный билиарный цирроз — хронический негнойный холангит, развивающийся главным образом у женщин среднего возраста. Гистологически данное заболевание характеризуется воспалительными изменениями желчных протоков, некрозом гепатоцитов, фиброзом. В развитии первичного билиарного цирроза имеет значение генетическая предрасположенность, проявляющаяся, в частности, нарушением супрессорной активности лимфоцитов [Miller K. et al., 1983]. Антигеном-мишенью иммунных реакций, опосредованных Т- и В-лимфоцитами, при первичном билиарном циррозе является, вероятнее всего, эпителий желчных канальцев. Последний может иметь антигенные детерминанты, общие с некоторыми видами стрептококка, либо пока еще неидентифицированными инфекционными микроорганизмами. Деструкцию ткани печени вызывают цитотоксические антитела, иммунные комплексы, эффекторные Т-лимфоциты, лимфотоксины [Genbel A., 1979; Jones E. et al., 1979]. Следовательно, в патогенезе первичного билиарного цирроза принимают участие иммунные реакции II, III и IV типов, причем иммунокомплексная деструкция стенок желчных ходов предшествует развитию гра- нулем.



Вопрос о роли иммунных механизмов в патогенезе хронических алкогольных поражений печени достаточно спорен [Franco D., Vuitton D., 1983]. Клиническими формами алкогольных поражений печени являются жировая дистрофия печени, гепатит, цирроз. Гистологические изменения включают жировую дистрофию паренхимы, образование липогранулем, очагов некроза, воспалительные изменения, лимфоцитарную инфильтрацию паренхимы, фибро, набухание митохондрий, появление в цитоплазме печеночных клеток гиалиновых телец Маллори и др. Значение этих структур окончательно не установлено. Предполагается, что они могут играть роль аутоантигена, индуцирующего клеточный и гуморальный иммунный ответ. Для иммунного статуса наиболее характерно преобладающее увеличение содержания IgA (мономерного, димерного и секреторного), бактериальных антител [Glud C., Tage-Jensen U., 1983]. При алкогольных поражениях печени встречается отложение иммунных комплексов с IgA в клубочки почек. Нарушения структуры и функции комплемента, угнетение функциональной активности фагоцитов, в том числе и клеток Купфера, сопровождаются снижением резистентности к действию инфекционных микроорганизмов у больных алкогольным циррозом печени, повышением уровня циркулирующих эндотоксинов кишечного происхождения [Staun-Olsen P. et al., 1983]. Со стороны клеточно-опосредованных иммунных реакций отмечается угнетение кожной чувствительности к ДНХБ, снижение в периферической крови общего числа Т-лимфоцитов, их супрессорной и пролиферативной активности под влиянием митогенов (ФГА, Кон А). Причиной лейко- и лимфопении при алкогольном циррозе печени могут служить разрушение Т-лимфоцитов в печени и селезенке, угнетение пролиферативной активности лимфоцитов, токсическое действие самого алкоголя на лейкоциты и др. Если содержание Т-лимфоцитов в периферической крови у больных активным гепатитом и циррозом печени снижено, то непосредственно в ткани печени увеличено количество активированных клеток, способных образовывать розетки. Лимфоциты больных обладают в отношении аутологичных гепатоцитов цитотоксической активностью, опосредованной антителами [Actis G. et al., 1983; Poralla T., Meyer zum Buschenfelde K., 1984]. Умеренно выраженные изменения функциональных свойств иммунокомпетентных клеток при алкогольных поражениях печени встречаются непостоянно, в основном у больных циррозом печени. Тем не менее нельзя исключить участия перечис-



ленных иммунных механизмов в патогенезе хронических алкогольных поражений печени.

Иммунные механизмы вовлекаются в патогенез некоторых лекарственных поражений печени. Медикаментозно-аллергический гепатит могут вызывать анестетики, релаксанты, туберкулостатики, антиаритмические, жаропонижающие, психотропные средства и др. При действии лекарственных препаратов могут развиваться поражения печени гепатоцеллюлярного, гранулематозного, холестатического типа. Развитию медикаментозного гепатита и других форм лекарственной аллергии с поражением органов желудочно-кишечного тракта способствует цитотоксическое действие антител, комплемента, иммунных комплексов. Т-лимфоцитов, лимфокинов, индуцируемых лекарственными препаратами. В клиническом отношении медикаментозно-аллергический гепатит нередко протекает как острый холестатический гепатит. Латентный период может колебаться от нескольких дней до нескольких месяцев, в среднем составляя 2—4 нед после начала приема препарата. Прогноз при лекарственном гепатите после отмены препарата в целом благоприятный [Smith C. et al., 1980].

При обменных поражениях печени — жировой дистрофии, функциональной гипербилирубинемии, гемохроматозе, болезни Вильсона—Коновалова, недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина и др., функциональное состояние иммунной системы существенно не изменено.

Фактический материал, которым располагает современная гастроэнтерология, позволяет предположить, что иммуннопатологические процессы принимают определенное участие в развитии и течении хронических воспалительных заболеваний кишечника наряду с экзогенными факторами, нарушающими систему иммунной защиты, и генетической предрасположенностью [Auer I., Rober A., 1984]. Нельзя исключить значения вирусов в генезе этих болезней, однако вирусоподобные частицы в клетках кишечника обнаруживаются редко. Возникновению аутоиммунных реакций, видимо, способствует наличие общих антигенных структур в эпителиальных клетках кишечника и некоторых видах вирусов, бактерий.

Болезнь Крона гистологически характеризуется прерывистым, диспропорциональным воспалением, наличием эпителиоидноклеточных гранул, сопровождается развитием иммунного ответа, опосредованного Т- и В-лимфоцитами, на бактериальные (кишечная палочка и др.), пищевые (казеин, лактоальбумин, бычий сывороточный альбумин и др.),



аутологичные (эпителиальные клетки кишечника) антигены. Со стороны гуморального иммунитета отмечается непостоянное, умеренное увеличение содержания иммуноглобулинов, антител, циркулирующих иммунных комплексов. В ряде случаев имеет место изменение количества и функциональных свойств некоторых компонентов комплемента, прежде всего С3, С4, а также субпопуляций лимфоцитов периферической крови и слизистой оболочки кишечника [Hodgson H. et al., 1978; Eckhardt R. 1983; Fujita K. et al., 1984].

В повреждении тканей тонкой и толстой кишки имеют значение Т-киллеры, лимфотоксины, локально продуцируемые иммуноглобулины, отложение иммунных комплексов в ткани кишки, активирование системы комплемента и др. [Bläker E., Schäfer K., 1982]. Нарушение равновесия между физиологической функцией местных Т-супрессоров пейеровых бляшек, с которыми связана индукция толерантности к антигенам, и антисупрессорной регуляцией в организме может способствовать развитию хронических заболеваний органов пищеварения [Victorino R., 1983].

В патогенезе язвенного колита, характеризующегося воспалением слизистой оболочки толстого кишечника, разрушением бокаловидных клеток, принимают участие иммунные механизмы, опосредованные реакинами (I тип), цитотоксическими антителами (II тип), иммунными комплексами (III тип) и клетками (IV тип). При неспецифическом язвенном колите отмечается повышение хелперной активности Т-лимфоцитов, поликлональная стимуляция В-лимфоцитов, увеличение содержания IgG реже IgE-антител, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, нарушение структуры и функции компонентов комплемента [Масевич Ц. Г., 1983]. Со стороны клеточно-опосредованных иммунных реакций наблюдается торможение миграции лейкоцитов и цитотоксический эффект лимфоцитов при действии специфических тканевых антигенов. Язвенный колит сопровождается циркуляцией аутоантител к эпителиальным клеткам слизистой оболочки кишечника и лимфоцитам (T4<sup>+</sup>), что имеет значение в развитии аутоиммунных реакций [Bläker E., Schäfer K., 1982].

Нарушения иммунных механизмов приводят к развитию клинических симптомов сывороточной болезни, атопии, извращенной реакции на пищевые антигены, деструкции эпителиальных, бокаловидных клеток толстой кишки, обуславливают хронизацию и рецидивы язвенного колита [Elster K. et al., 1979]. Вполне вероятно, что иммунные



расстройства являются скорее следствием заболевания, чем его причиной. Возможно, при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите первоначальное повреждение тканей вызывают вирусная или бактериальная инфекция, пищевые антигены при наличии генетической предрасположенности. Но и будущи вторичными изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток способствуют хронизации патологического процесса, его прогрессированию [Brandtzaeg P., 1979].

Заслуживают внимания данные, демонстрирующие роль пищевой аллергии при болезни Крона и язвенном колите. Основное значение принадлежит аллергенам грибов, плесени, молока, куриных яиц, которые проникают в желудочно-кишечный тракт с пищевыми продуктами. Интересно, что пероральная гипосенсибилизация соответствующими аллергенами оказывает положительный эффект, более выраженный при язвенном колите [Tschaikowski K., Jorde W., 1979].

Пищевые продукты могут вызывать аллергические реакции, идиосинкразию, анафилаксию и анафилактоидные реакции, нарушение метаболизма, ферментативных процессов и др. Необходимо четко разграничивать истинную пищевую аллергию и ложные аллергические реакции к пищевым продуктам. Основными продуктами, индуцирующими явления пищевой аллергии, являются молоко, рыба, яйца, цитрусовые, клубника, шоколад, орехи и др. Пищевые аллергены относятся к белкам, гликопротеинам. Предваряющим фактором в развитии пищевой аллергии являются нарушение всасывания, ферментативная недостаточность, снижение кислотности, барьерной функции слизистой оболочка желудочно-кишечного тракта, угнетение функциональной активности купферовских клеток [Ногаллер А. М., 1983]. Болезни органов пищеварения и различной природы, погрешности в диете, нерациональная терапия антибиотиками приводят к нарушению процессов расщепления и всасывания продуктов питания, изменению состава микрофлоры кишечника, дисбактериозу, которые способствуют возникновению пищевой аллергии [Жуков Н. А., Гусаров А. И., 1980; Aiuti F., Paganelli R., 1983].

Пищевую аллергию обычно относят к аллергическим реакциям I типа, хотя иногда у больных с пищевой аллергией обнаруживают преципитирующие, гемагглютинирующие, комплементсвязывающие антитела, характерные для II и III типов аллергических реакций. Гораздо реже пище-



вая аллергия может протекать по IV типу реакций, опосредованных Т-лимфоцитами. В патогенезе пищевой аллергии важную роль играют реактивные антитела класса IgE и IgG4, специфически реагирующие с пищевыми аллергенами. Эти антитела сенсibilизируют клетки-мишени (в первую очередь тучные клетки, расположенные в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, базофилы, эозинофилы), индуцируют секрецию медиаторов повышенной чувствительности немедленного типа при реакции со специфическими антигенами. Одним из основных медиаторов пищевой аллергии является гистамин.

Клинические проявления пищевой аллергии весьма вариабельны — от абдоминальных болей, тошноты, рвоты, диареи до анафилактических реакций. Они включают нарушения моторики, всасывания, обтурацию и другие гастроинтестинальные симптомы, а также поражения кожи, легких, сосудов и др. [Ногаллер А. М., 1983; Metcalf D., 1984].

Диагностика пищевой аллергии основывается на тщательно собранном анамнезе, наличии других аллергических проявлений, повышении содержания IgE и специфических IgE-антител, эозинофилии. Для диагностики пищевой аллергии используют внутрикожный, подъязычный, провокационный тесты с пищевыми аллергенами, тест дегрануляции базофилов, элиминационную диету и др. Радиоиммуносорбентный тест и иммуноферментный метод, позволяющие обнаружить специфические аллергические антитела, являются ценными в диагностике пищевой аллергии наряду с тестом высвобождения гистамина из базофилов и дегрануляции тучных клеток при контакте с аллергеном. Однако ни один из перечисленных методов обследования не является абсолютно достоверным в диагностике пищевой аллергии.

Для лечения пищевой аллергии используется элиминационная диета, гипо- и десенсибилизация нарастающими дозами специфического аллергена, антигистаминные препараты, кортикостероиды, санация очагов воспаления в органах пищеварения.

В патогенезе целиакии важная роль отводится иммунным реакциям, индуцируемым глютенom — растительным белком, содержащимся в злаках пшеницы. Антигенной активностью обладает глютен и его различные фракции —  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глиадин. Гуморальный иммунный ответ на глютен является тимусзависимым и регулируется генетически. В периферической крови и слизистой оболочке кишечника



больных целиакией увеличивается содержание антител к глютену, которое снижается после исключения или ограничения приема с пищей глютена. Повышение количества плазматических клеток, синтезирующих IgA, IgM, IgE и IgG, в слизистой оболочке тонкой кишки нелеченых больных целиакией свидетельствует о том, что наблюдаемые при целиакии внеклеточные отложения IgA и IgM образуются локально. Повышенное количество плазмочитов, содержащих IgE, позволяет предположить участие в патогенезе целиакии повышенной чувствительности I типа, обусловленной антителами-реагинами. Однако местное, локальное образование антител к глютену, видимо, не является ведущим, определяющим звеном в патогенезе целиакии.

Наряду с гуморальными клеточные реакции также имеют важное значение в развитии повреждений в стенке кишечника, таких, как нарушение микроциркуляции, деструкция энтероцитов, отложение фибриногена, внутриэпителиальные вакуоли, и др. При действии специфического антигена — глютена — в собственной пластинке слизистой оболочки развиваются иммунные процессы. Для них характерно вовлечение антигенпредставляющих макрофагов, Т-хелперов, активация межэпителиальных лимфоцитов, возрастание их пролиферативной и митотической активности, нарушение физиологического соотношения с энтероцитами. Нельзя исключить участие в тканевой деструкции при целиакии эозинофилов, тучных клеток содержащихся в слизистой оболочке тонкой кишки [Polanco A., Estebban M., 1983; Scott H. et al., 1984].

Значение иммунных механизмов в развитии и течении язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки и хронического гастрита в достаточной степени проблематично. При указанных заболеваниях наблюдаются изменения специфического иммунитета и естественной резистентности [Чернин В. В., Сергеев С. А., 1981; Ващенко В. М. и др., 1983; Островский А. Б., 1983]. Со стороны В-лимфоцитов имеет место непостоянное увеличение содержания IgG, IgM. Содержание IgA и IgE при обострении болезни может снижаться. Наряду с этим отмечается повышенная циркуляция иммунных комплексов, антител к антигенам слизистой оболочки желудка, париетальным, гастринпродуцирующим клеткам, дигестивным гормонам и др. [Малов Ю. С., 1984]. Более регулярно встречаются увеличение числа Ig-секретирующих, тучных клеток в слизистой оболочке желудка, повышение активности межэпителиальных



лимфоцитов, лимфоцитов собственной пластинки [Аруин Л. И., Шаталова О. Л., 1983]. Вместе с тем функциональная активность Т-лимфоцитов периферической крови нередко снижена, что проявляется угнетением бластной трансформации лимфоцитов под влиянием ФГА. Действие специфических тканевых антигенов, напротив, вызывает повышение пролиферативной активности лимфоцитов, торможение миграции лейкоцитов периферической крови. Нарушения специфического иммунитета и неспецифической защиты при указанных заболеваниях носят транзиторный характер. Степень их выраженности определяется активностью патологического процесса, его локализацией, распространенностью, наличием осложнений, сопутствующих заболеваний [Успенский В. М., 1983].

Каково же участие иммунных реакций в патогенезе язвенной болезни и хронического гастрита? Нарушения функциональной активности иммунной системы не играют решающей роли при данных заболеваниях. Однако в развитии и течении язвенной болезни определенное участие принимают иммунопатологические реакции III типа, связанные с иммунными комплексами. Подтверждением этому служат воспалительные изменения типа феномена Артюса по периферии язвенного дефекта. Можно предположить, что в патогенез язвенной болезни определенным образом вовлекаются и иммунопатологические реакции I типа, обусловленные антителами-реагинами, поскольку в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки отмечено увеличение числа тучных и IgE-секретирующих клеток. Число последних наиболее существенно возрастает при некоторых формах хронического гастрита с аллергическим компонентом. В развитии язвенного дефекта могут принимать участие иммунные реакции, направленные против дигестивных гормонов, которые при некоторых условиях могут приобретать аутоантигенную активность. Антитела к перечисленным гормонам могут инактивировать или нарушать взаимодействие с эффекторными клетками. В результате снижается содержание гормонов крови. Дефицит гормонов приводит к расстройству кровообращения в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишке, усилению продукции соляной кислоты и других факторов, способствующих язвообразованию [Малов Ю. С., 1984].

Увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов в слизистой оболочке, повышение их функциональной активности свидетельствуют об участии клеточно-опосредованных механизмов в тканевой деструкции, повреждении



клеток-мишеней желудка, содержащих специфические антигенные структуры.

Межэпителиальные лимфоциты в желудке, относящиеся в основном к  $T8^+$ -клеткам, обладают супрессорно-киллерной активностью, оказывают токсический эффект на эпителиальные клетки желудка, модулируют процессы дифференцировки и пролиферации эпителия, стимулируют регенерацию. Повышение числа межэпителиальных клеток сопровождается усилением регенераторных процессов вокруг рубцующихся язв желудка и 12-перстной кишки [Крышень В. П. и др., 1983].

Таким образом, иммунные механизмы, опосредованные клеточными и гуморальными факторами, могут принимать участие в нарушении функций париетальных и гастрин-продуцирующих клеток, деструкции тканей, а также в модуляции процессов регенерации.

## ГЛАВА 11

### ИММУНОДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Иммунологические методы нашли широкое применение в клинике внутренних болезней, в том числе болезней органов пищеварения с целью совершенствования дифференциальной диагностики, выявления этиологического фактора, определения активности процесса, показаний к применению иммунокорригирующей терапии и ее эффективности [Адо А. Д., 1976; Косяков П. Н., 1979; Петров Р. В. и др., 1984]. В решении указанных задач важная роль принадлежит таким методам, как иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез, иммунофлюоресценция, иммуноферментный, радиоиммунный, радиоаллергосорбентный, розеткообразование, бластная трансформация лимфоцитов, торможение миграции, адгезия лейкоцитов, и др., используют также методы ультрацентрифугирования, гельфльтрации, хроматографии, электроизофокусирования, электронной микроскопии и др.

Новые возможности для исследования реакций специфического иммунитета и естественной резистентности при болезнях органов пищеварения открывает гибридная биотехнология, метод моноклональных антител. В настоящее время получены моноклональные антитела, продуцентами которых являются клонированные клетки гибридом,



к мембранным антигенам различных типов клеток (лимфоцитов, макрофагов, клеток Купфера, гепатоцитов и др.), к антигенам системы HLA, вирусам, опухолям, гаптенам, гормонам и др. Как диагностические реагенты, моноклональные антитела применяют для типирования клеток крови и тканей, идентификации микроорганизмов, онкофетальных и дифференцировочных антигенов, картирования генов и т. д.

**Иммунодиагностика хронических болезней печени.** Для подтверждения вирусной природы хронического гепатита и цирроза печени большое значение имеет обнаружение антигенов вирусного гепатита В, его  $HB_s$ -,  $HB_c$ - и  $HB_e$ -компонентов как в периферической крови, так и непосредственно в ткани печени методами иммунопреципитации, встречного иммуноэлектрофореза, иммунофлюоресценции, иммуноферментным, радиоиммунным, моноклональных антител и др. Поверхностный  $HB_s$ -компонент антигена вирусного гепатита В обнаруживается примерно у 35 % больных хроническим гепатитом и у 15 % больных циррозом печени, в то время как  $HB_e$ -компонент антигена, свидетельствующий о репликации вируса в организме, выявляется менее чем у 30 %  $HB_s$ -антигенсеропозитивных больных. Вирусные поражения печени с персистенцией  $HB_s$ -и  $HB_e$ -антигена характеризуются комплексом иммунных нарушений, включающих умеренное пропорциональное (в  $1\frac{1}{2}$  — 2 раза) увеличение содержания основных классов иммуноглобулинов (А, G, М), резкое повышение концентрации IgE и циркулирующих иммунных комплексов. Аутоантитела к субклеточным структурам IgG и IgM (к ядерному веществу, гладкой мускулатуре, эндотелию сосудов) выявляются относительно редко и в невысоких титрах (не более 30 %, средний титр 1 : 20). Антитела к глобулину (ревматоидный фактор) обнаружены лишь в 5,8 % случаев, а антитела к альбумину — в единичных случаях.

При  $HB_s$ -антигенсеронегативных вирусных поражениях печени более выражено увеличение содержания IgG, ревматоидного фактора, аутоантител к ядерным и мембранным антигенам клеток, актину, микросомам. В ряде случаев выявляются антитела к компонентам  $HB$ -антигена. Со стороны иммунокомпетентных клеток отмечается умеренное снижение общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, угнетение их розеткообразующей, пролиферативной, митотической, супрессорной активности, повышение хелперной, лимфокинпродуцирующей способности. БТЛ при действии митогенов угнетена, в то время как под влиянием

рис. 30. Гепатит В. Спонтанная инфекция. Спон-  
танный цирроз печени. Снижение  
активности им-  
мунитетных Т-лимфоцитов  
РТМТ при ви-  
Аутоиммун-  
интенсивным  
новных классов  
иммуноглобулинов  
роз. циркули-  
Для данной с-  
обнаружения  
аутоантител  
идного факто-  
Storch W., 1982.  
При холе-  
билиарный ц-  
тический геп-  
и вторичный  
ет резкое ве-  
слюющая и  
но выражена  
как и повыш-  
тел, криогло-  
ющих имму-  
ция СЗ- и С  
1982; Jones



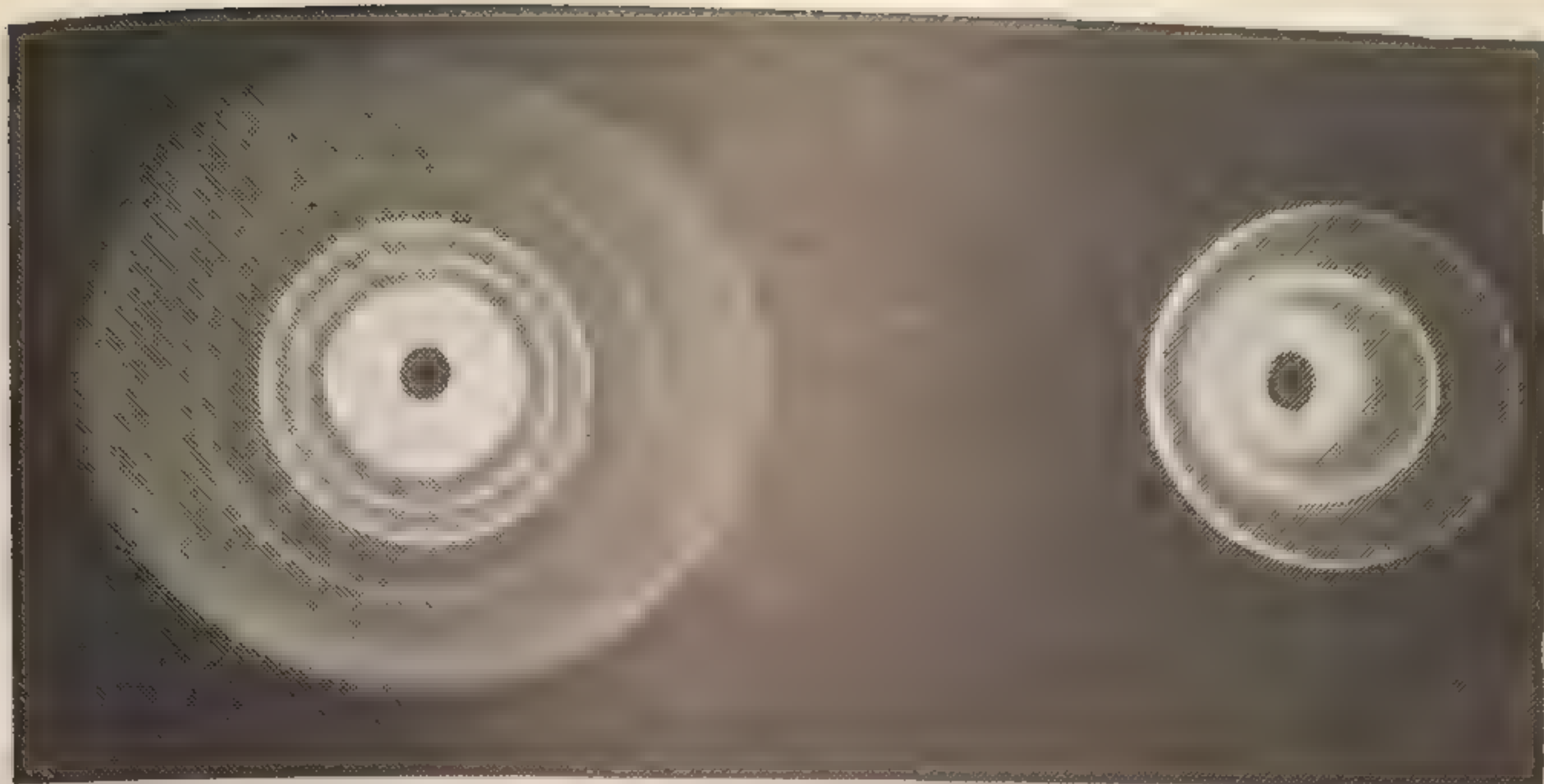


Рис. 30. Протеинограмма донора (слева) и больного активным циррозом печени (справа). Метод радиальной иммунодиффузии.

HB<sub>s</sub>-антигена и специфических антигенов печени она увеличена. Спонтанная миграция лейкоцитов периферической крови снижена, так же как и адгезивная, фагоцитарная активность иммунокомпетентных клеток. Чувствительность Т-лимфоцитов к действию специфических антигенов в РТМЛ при вирусных поражениях печени увеличена.

Аутоиммунный (люпоидный) гепатит сопровождается интенсивным повышением содержания  $\gamma$ -глобулинов, основных классов термостабильных и термолабильных иммуноглобулинов, прежде всего IgG, крио- и пироглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (рис. 30). Для данной формы гепатита характерна высокая частота обнаружения антинуклеарных и гладкомышечных антител, аутоантител к антигенам мембраны гепатоцитов, ревматоидного фактора [Логинов А. С. и др., 1980; Berg P., 1982; Storch W., 1982].

При холестатических поражениях печени (первичный билиарный цирроз, его предстадия — хронический холестатический гепатит, активный цирроз печени с холестазом и вторичный билиарный цирроз) на первый план выступает резкое возрастание концентрации IgM (рис. 31). Абсолютная и относительная макроглобулинемия максимальна выражена при первичном билиарном циррозе, так же как и повышение содержания митохондриальных аутоантител, криоглобулинов, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов, парапротеннов. Концентрация C3- и C4-компонентов комплемента снижена [Berg P., 1982; Jones E., Frank M., 1979].



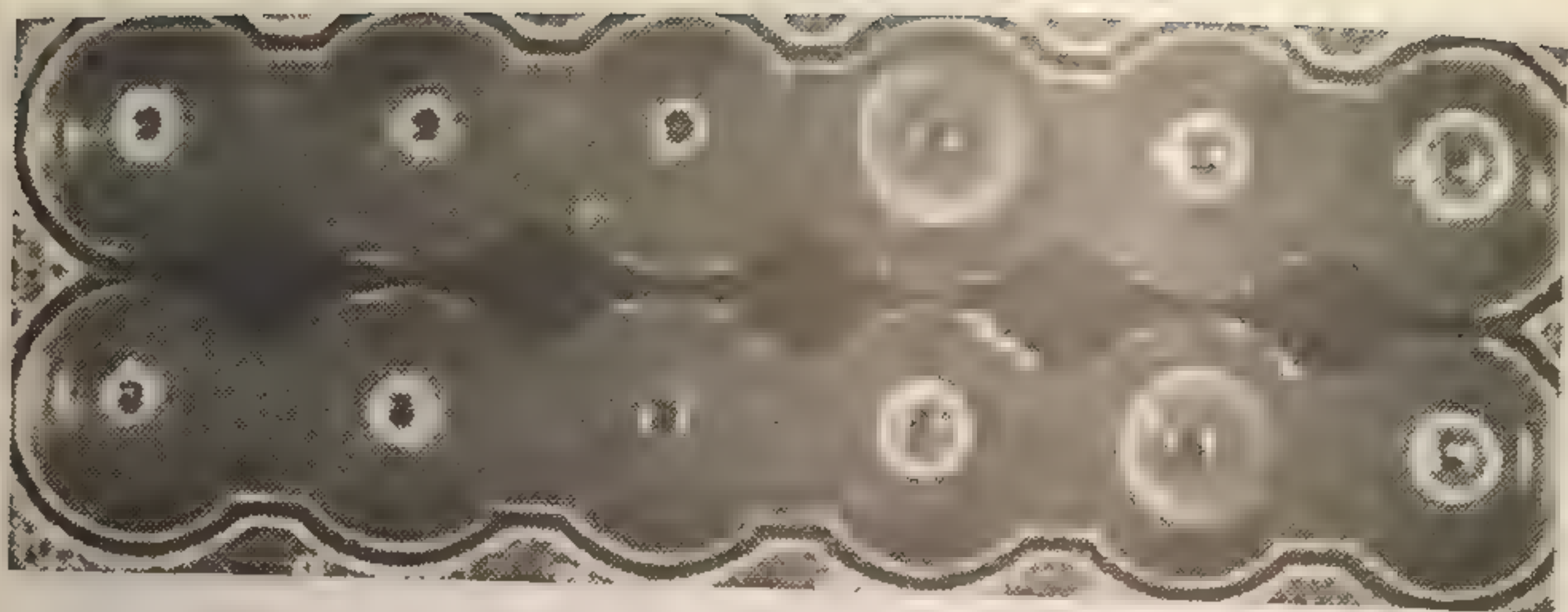


Рис. 31. Содержание IgM в сыворотке крови больных первичным билиарным циррозом. Метод радиальной иммунодиффузии Манчини.

При дифференциальной диагностике первичного билиарного цирроза и аутоиммунного гепатита некоторые исследователи предлагают выделять большие и малые критерии, способствующие более точной диагностике. К большим диагностическим критериям первичного билиарного цирроза относятся выявление антимитохондриальных аутоантител в титре 1:20 и выше, деструктивное поражение желчных путей по данным пунктата. Малые критерии включают зуд кожи, желтуху, увеличение содержания щелочной фосфатазы (в 2 раза и более), IgM (свыше 3 г/л).

Большими диагностическими критериями аутоиммунного гепатита служат наличие в сыворотке антинуклеарных и гладкомышечных антител (диагностический титр 1:20 и выше), очаговые некрозы в ткани печени. Малые критерии: астенизация, желтуха, увеличение активности трансаминаз (в 3 раза), содержания  $\gamma$ -глобулинов, IgG (более 20 г/л). Компоненты HB<sub>s</sub>-антигена при данных заболеваниях, как правило, не определяются, хотя антитела к HB<sub>s</sub>-антигену в единичных случаях встречаются.

Реактивность Т-лимфоцитов к антигенам печени (специфическому белку печени, митохондриям, эпителию желчных канальцев и др.) повышена по данным РБТЛ и РТМЛ с соответствующими антигенами. Неспецифическая розеткообразующая, миграционная, фагоцитарная активность иммунокомпетентных клеток угнетена, так же как и кожная чувствительность к ДНХБ, стрептокиназе и др.

Существенное возрастание содержания IgE и IgA, особенно его димерной и секреторной форм, наблюдается при алкогольных поражениях печени, прежде всего в ста-



дии активного цирроза [Логинов А. С. и др., 1978; Pelletier G. et al., 1982]. Алкогольные поражения печени сопровождаются повышенной циркуляцией антибактериальных антител (в частности, к кишечной палочке). Методом иммунофлюоресценции обнаруживаются антитела к антигенам мембраны гепатоцитов, поврежденных этанолом [Anthony R. et al., 1983]. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов в  $1\frac{1}{2}$  — 2 раза выше, чем у здоровых лиц. Аутоантитела, моноклональные иммуноглобулины,  $\alpha$ -фетопротейн выявляются крайне редко [Glud C. et al., 1983]. Неспецифическое угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, фагоцитов) выражено умеренно, так же как и снижение С3-, С4-компонентов комплемента, фактора В.

При злокачественных новообразованиях печени (гепатоцеллюлярный, холангиогенный и метастатический рак печени) преобладает увеличение содержания IgA, максимально выраженное при гепатоцеллюлярном раке. Биологическим маркером последнего является  $\alpha$ -фетопротейн, постоянно обнаруживаемый в сыворотке периферической крови данной группы больных. Для диагностики гепатоцеллюлярного рака можно использовать тест торможения адгезии лейкоцитов [Onji M., 1984]. У больных циррозом раком отмечены нарушение физиологического соотношения между классами и типами иммуноглобулинов, наличие парапротеинов, моноклональных антител, снижение резистентности к бактериальной, микотической и вирусной инфекции.

При обменных поражениях печени (функциональная гипербилирубинемия, жировая дистрофия и др.) изменения иммунных реакций, опосредованных Т- и В-лимфоцитами, выражены минимально. Статистически достоверного повышения содержания иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, аутоантител не отмечается.

Обострения хронического холецистита сопровождаются возрастанием числа иммуноглобулинсодержащих клеток непосредственно в слизистой оболочке желчного пузыря, умеренным (не более, чем в  $1\frac{1}{2}$  раза) увеличением содержания IgG, IgM, IgA в сыворотке, циркулирующих иммунных комплексов [Nagura H. et al., 1983]. Встречаются в отдельных случаях антинуклеарные и гладкомышечные антитела в невысоких титрах 1:10—1:20. Отмечено незначительное угнетение функциональной активности фагоцитов и Т-лимфоцитов, проявляющееся нерезко выражен-



ным снижением РБТЛ с ФГА, спонтанного Е-РОК, торможением миграции лейкоцитов, снижением фагоцитарного индекса. Однако эти изменения выявляются непостоянно, выражены слабо.

**Иммунодиагностика хронических воспалительных заболеваний кишечника.** Хронические воспалительные заболевания кишечника сопровождаются изменениями функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, выраженными в различной степени в зависимости от активности патологического процесса, его распространенности [Tschaikowski K., Jorde W., 1979].

**Болезнь Крона** характеризуется умеренной гипергаммией и иммуноглобулинемией, повышенной продукцией антител к бактериальным антигенам, прежде всего кишечной палочке, пищевым антигенам — белкам молока, яиц, бычьему сывороточному альбумину, казеину, лактоальбумину, аутологичным антигенам — эпителиальным клеткам кишечника. Содержание циркулирующих иммунных комплексов повышено умеренно (в  $1\frac{1}{2}$  — 2 раза), встречаются незначительные изменения концентрации компонентов комплемента, преимущественно С3.

Общее число лимфоцитов в периферической крови существенно не меняется. В ряде случаев наблюдается снижение количества Е-РОК, Т-супрессоров, в то время как число ЕА- и ЕАС-РОК несколько возрастает. Однако эти изменения непостоянны, выражены умеренно [Hodgson H. et al., 1978]. Соотношение  $T4^+/T8^+$  существенно не изменено. Спонтанная БТЛ обнаруживается редко. Реактивность лимфоцитов к ФГА и кожная чувствительность к ДНХБ незначительно угнетены.

Эпителиоидно-клеточные гранулемы при болезни Крона, расположенные в глубоких слоях стенки кишки, состоят из макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток [Auer O. et al., 1984]. Число клеток, синтезирующих иммуноглобулины, прежде всего IgA, в слизистой оболочке кишки значительно возрастает и коррелирует с активностью процесса. Среди популяции лимфоцитов преобладают В-лимфоциты. Лимфоциты слизистой оболочки кишки активированы, размеры их увеличены, пролиферативная и митотическая активность повышена. Характерной чертой лимфоцитов мезентериальных лимфатических узлов является их способность лизировать покрытые антителами клетки-мишени. В РБТЛ и РТМЛ наблюдается повышение специфической чувствительности Т-лимфоцитов к бактериальным, алиментарным и аутологичным антигенам. Кар-



циноэмбриональные антигены, парапротейны, аутоантитела к субклеточным структурам и белкам сыворотки при болезни Крона выявляются редко.

При неспецифическом язвенном колите изменения функциональных свойств иммунокомпетентных клеток весьма сходны с таковыми при болезни Крона [Elster K. et al., 1979]. В периферической крови отмечаются непостоянная и незначительная гипергамма- и иммуноглобулинемия, повышение концентрации антибактериальных антител, иммунных комплексов [Масевич Ц. Г., Бермант Ю. В., 1983]. Содержание циркулирующих лимфоцитов существенно не изменено, функция Е-розеткообразования несколько снижена. Более выражены местные иммунные реакции в слизистой оболочке толстой кишки, проявляющиеся плазмноклеточной инфильтрацией, увеличением числа иммуноглобулинсинтезирующих клеток (в 2—3 раза), изменением их физиологического соотношения. Как и у здоровых лиц отмечается повышение абсолютного числа IgA-синтезирующих клеток, однако их процентное содержание снижается за счет более резкого возрастания числа IgG- и IgM-синтезирующих клеток. У здоровых лиц соотношение IgA : IgG : IgM-синтезирующих клеток составляет 91 : 5 : 3,9, при язвенном колите — 14 : 84 : 1,5. При обострении язвенного колита IgG определяется в клетках эпителия толстой кишки в составе фиксированных иммунных комплексов. Активация комплемента последними способствует цитотоксическому эффекту, повреждению бокаловидных клеток и др. Цитотоксической активностью обладают и лимфоциты. В слизистой оболочке толстой кишки увеличивается число межэпителиальных Т-лимфоцитов, расположенных в непосредственной близости к некротизированным колоноцитам.

Иммунодиагностика целиакии. В периферической крови больных отмечается непостоянное увеличение содержания иммуноглобулинов, антител к глютену и его фракциям —  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глиадину. Число циркулирующих Т- и В-лимфоцитов и их функциональная активность существенно не изменены. Локальные изменения непосредственно в слизистой оболочке тонкой кишки представлены увеличением числа IgA-, IgG- и IgE-синтезирующих клеток, лимфоцитов [Corazza G. et al., 1984]. Последние характеризуются повышенной чувствительностью к глютену, при действии которого наблюдаются БТЛ, увеличение скорости синтеза ДНК и митотической активности. Изме-

Иммунодиагностика хронического панкреатита. Изме-



нение функциональной активности иммунокомпетентных клеток при хроническом панкреатите выражено слабо или умеренно. Со стороны В-системы лимфоцитов отмечается увеличение содержания IgM (не более 3 г/л), количество IgA и IgG и C3- и C4-компонентов комплемента существенно не изменено. Незначительное увеличение циркуляции иммунных комплексов наблюдается примерно у 30 % больных. Общее число лимфоцитов у больных может быть несколько снижено (до  $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ), так же как и относительный процент Т-лимфоцитов (до 40). Фагоцитарная активность макрофагов и нейтрофилов заметно не меняется. Клеточно-опосредованные реакции с антигенами ткани поджелудочной железы, трипсином, инсулином (РБТЛ и РТМЛ и др.) более выражены у больных с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы, с инсулинрезистентной формой диабета, что позволяет предположить, что клеточные иммунные реакции участвуют в развитии обострений и прогрессирующей внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при панкреатите [Schit C. et al., 1975]. Иммунные реакции, опосредованные Т- и В-лимфоцитами, свидетельствуют о наличии специфической сенсибилизации, отражают воспалительные и деструктивные изменения в поджелудочной железе, вызываемые аутологичными антигенами.

**Иммунодиагностика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.** Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки сопровождается изменением функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Однако эти изменения встречаются непостоянно, выражены незначительно. Отмечается умеренная активизация В-лимфоцитов, проявляющаяся увеличением содержания IgG, IgM (менее чем в  $1\frac{1}{2}$  раза). Имеются противоречивые данные о содержании IgA. Согласно одним сообщениям, концентрация IgA имеет тенденцию к увеличению, другим — к снижению. Содержание сывороточного IgE при обострениях язвенной болезни также может уменьшаться. В сыворотке больных выявляются антитела к антигенам слизистой оболочки желудка, а также вирусу герпеса, ротавирусам. При язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки увеличивается число IgA-, IgG-, IgE-содержащих клеток в слизистой оболочке. Количество IgE-содержащих клеток чаще повышается в основном у больных хроническим гастритом с забросом желчи в желудок. Обострение язвенной болезни сопровождается снижением уровня общего комплемента, его гемолитической активности, пропердина, в то



время как содержание лизоцима может быть повышено. Общее число лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-супрессоров при обострениях язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки снижается преимущественно у больных с длительно нерубцующейся язвой. Изменения иммунных реакций, опосредованных клеточными и гуморальными факторами, более выражены в период обострения, а также при наличии хронического гастрита. В фазу рубцевания и эпителизации по мере стихания болевого симптома, диспепсических расстройств и заживления язвы концентрация иммуноглобулинов, противотканевых антител, Т- и В-лимфоцитов нормализуется [Малов Ю. С. и др., 1981; Лукаш Н. В., Передерий В. Г., 1983; Островский А. Б., 1983].

При хроническом гастрите, особенно с локализацией поражений в области дна желудка, развивается повышенная чувствительность замедленного типа к гомо- и гетерологичным антигенам слизистой оболочки желудка в РБТЛ, РТМЛ, в тесте «кожного окна». Хронический атрофический гастрит, особенно сочетающийся с пернициозной анемией, сопровождается повышенным содержанием аутоантител к париетальным клеткам желудка. При некоторых формах хронического гастрита в ряде случаев обнаруживаются антитела к гастринпродуцирующим клеткам желудка.

Таким образом, принципиально сходные изменения функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся угнетением БТЛ под действием митогенов, спонтанного розеткообразования, миграции, хемотаксической, адгезивной и фагоцитарной активности, кожных реакций с ДНХБ и др., наблюдаются при разных поражениях органов пищеварения: циррозе печени, хроническом гепатите, холецистите, панкреатите, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, хроническом гастрите, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и др. Наряду с этим на фоне сниженной реактивности Т-лимфоцитов к действию неспецифических стимуляторов чувствительность лимфоцитов к специфическим антигенам, в частности к тканевым, бактериальным, пищевым, лекарственным, сохранена и часто повышена. При первичном билиарном циррозе выявлена сенсibilизация лимфоцитов к эпителиальным клеткам желчных протоков, при аутоиммунном гепатите — к антигенам мембраны гепатоцитов, при вирусных поражениях печени — к НВ<sub>s</sub>-антигену и специфическому белку печени, при панкреатите — к антигенам ткани поджелудочной железы, инсулину, трипсину, при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки — к антигенам слизистой оболочки и ди-



гестивным гормонам, при болезни Крона и язвенном колите — к эпителиальным клеткам тонкой и толстой кишки, при целиакии — к глютену и т. д.

Диапазон изменений функциональных свойств иммунокомпетентных клеток весьма значителен — от интенсивнейшей гипергамма- и иммуноглобулинемии при некоторых заболеваниях печени до иммунодефицита отдельных классов иммуноглобулинов и агаммаглобулинемии, встречающихся в основном при заболеваниях тонкой кишки с нарушением всасывания. Изменения гуморального иммунитета проявляются также повышенной циркуляцией иммунных комплексов, антител к различным компонентам тканей, бактерий, вирусов, токсинов, пищевых белков, активацией комплемента и др. При этом антигенспецифическая направленность антител различна при заболеваниях разных органов и тканей желудочно-кишечного тракта в зависимости от этиологического фактора и формы поражения.

Изменения реакций, опосредованных Т-лимфоцитами и фагоцитами, при болезнях желудочно-кишечного тракта проявляются выраженным в той или иной степени снижением общего числа циркулирующих лимфоцитов, Т-лимфоцитов, их абсолютного и относительного содержания, угнетением активности Т-супрессоров, фагоцитов, увеличением Т-хелперов, изменением соотношения  $T4^+/T8^+$  и др.

В заключение можно сказать, что современная клиническая иммунология располагает широким арсеналом методов определения функциональной активности иммунной системы, обладающих в комплексе высокой информативностью, диагностической и прогностической ценностью.

## ГЛАВА 12

### ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Возможность целенаправленной коррекции иммунопатологических реакций при заболеваниях различных органов и систем в настоящее время привлекает пристальное внимание исследователей. Участие иммунных механизмов в патогенезе ряда хронических заболеваний органов пищеварения предполагает применение лекарственных препаратов, корригирующих нарушения иммунной системы. Определенное воздействие на интенсивность иммунных реакций может быть достигнуто с помощью иммунодепрессантной и



иммуномодулирующей терапии, внедрение которой в лечебную практику относится к числу крупнейших достижений медицины за последние 25 лет [Митерев Ю. Г., 1984; Patterson R. et al., 1982].

**Иммунодепрессантная терапия.** Основными средствами лечения хронических заболеваний органов пищеварения, таких, как гепатит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, эрозивный гастрит и, др., являются медикаменты, снижающие и корригирующие активность воспалительных, иммунных процессов. Иммунодепрессантным действием, угнетающим функцию иммунной системы, обладают цитостатики, алкилирующие вещества, антиметаболиты, антагонисты фолиевой кислоты, некоторые ферменты, антибиотики, растительные алкалоиды, гормональные препараты, вирусы и др. Эти лекарственные средства, число которых постоянно растет, оказывают иммуносупрессорное, противовоспалительное, стабилизирующее клеточную мембрану и нормализующее белковый синтез действие.

Наиболее широко иммунодепрессантная терапия применяется при активных хронических заболеваниях печени, особенно при HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативном хроническом активном гепатите [Тареев Е. М. и др., 1975; Müting D. et al., 1984].

Воздействия на аутоиммунные реакции могут быть направлены на процессы иммунного распознавания, антителообразования и купирование развившихся симптомов. Уровень генетической предрасположенности к аутоиммунным реакциям в настоящее время еще не поддается терапевтическому воздействию. Коррекция на уровне иммунного распознавания в последние годы получила теоретическое обоснование. Возможность ее клинического применения базируется на использовании препаратов вилочковой железы и других веществ, регулирующих функции иммунной системы [Miescher P., Beris P., 1984; Schwartz R., 1984].

Однако наибольшее распространение иммунодепрессия получила на уровне коррекции интенсивности продукции антител и генеза эффекторных Т-лимфоцитов. Применяемая в настоящее время коррекция антителообразования носит общий, неселективный характер, что далеко небезразлично для организма. Современные средства иммунодепрессантной терапии не оказывают строго специфического избирательного влияния на продукцию определенного типа антител. Теоретически такая возможность представляется при использовании антиидиотипических моноклональных антител [Borel J., 1984].



В последние годы обсуждается возможность использования антиидиотипических антител для регуляции иммунного ответа, в частности его угнетения при аутоиммунных состояниях. В условиях эксперимента для коррекции аутоиммунных расстройств используют поликлональные и моноклональные антитела против идиотипов, распознающих центров аутоантител, специфичных к различным тканям организма. Возможная терапевтическая ценность антиидиотипических антител подтверждена отдельными клиническими наблюдениями, в частности, при системной красной волчанке.

Показанием к применению иммунодепрессантов, в первую очередь преднизолона, служат продолжительность заболевания более 6 мес, выраженная активность процесса (по данным клиники, морфологии, биохимии) без тенденции к самостоятельной ремиссии. Со стороны иммунного статуса — высокий уровень  $\gamma$ - и иммуноглобулинов (более 20 г/л), прежде всего IgG, антинуклеарных и гладкомышечных антител, отсутствие HB<sub>s</sub>-антигена [Schalm S., 1982].

Противопоказанием к использованию иммунодепрессантов служат выраженная функциональная недостаточность печени, низкий уровень сывороточного альбумина, портальная гипертензия и др. [Апросина З. Г., 1984].

Лечение хронического активного гепатита осуществляется в соответствии с тяжестью и формой заболевания. Оно направлено как на снижение активности, так и на предупреждение рецидивов. Применяется длительная терапия, преимущественно кортикостероидами, нередко в сочетании с азатиоприном, циклофосфамидом в поддерживающих дозах (преднизолон 10—30 мг/сут, азатиоприн 50—100 мг/сут) [Ginsti G. et al., 1984]. Лечение хронического активного гепатита иммунодепрессантами продолжается несколько лет. Критерием отмены препаратов являются улучшение клинического состояния больных, снижение активности процесса по данным морфологической и биохимической картины. Необходимо отметить, что длительное применение иммунодепрессантов сопровождается снижением резистентности к инфекциям, особенно гнойным, цитотоксическим, тератогенным и канцерогенным эффектом, хромосомными абберациями, атрофией ткани надпочечников, остеопорозом, язвой желудка и др. Для снижения риска возникновения неблагоприятных последствий иммунодепрессантной терапии рекомендуется использование прерывистых коротких курсов лечения [Müting D. et al., 1984].



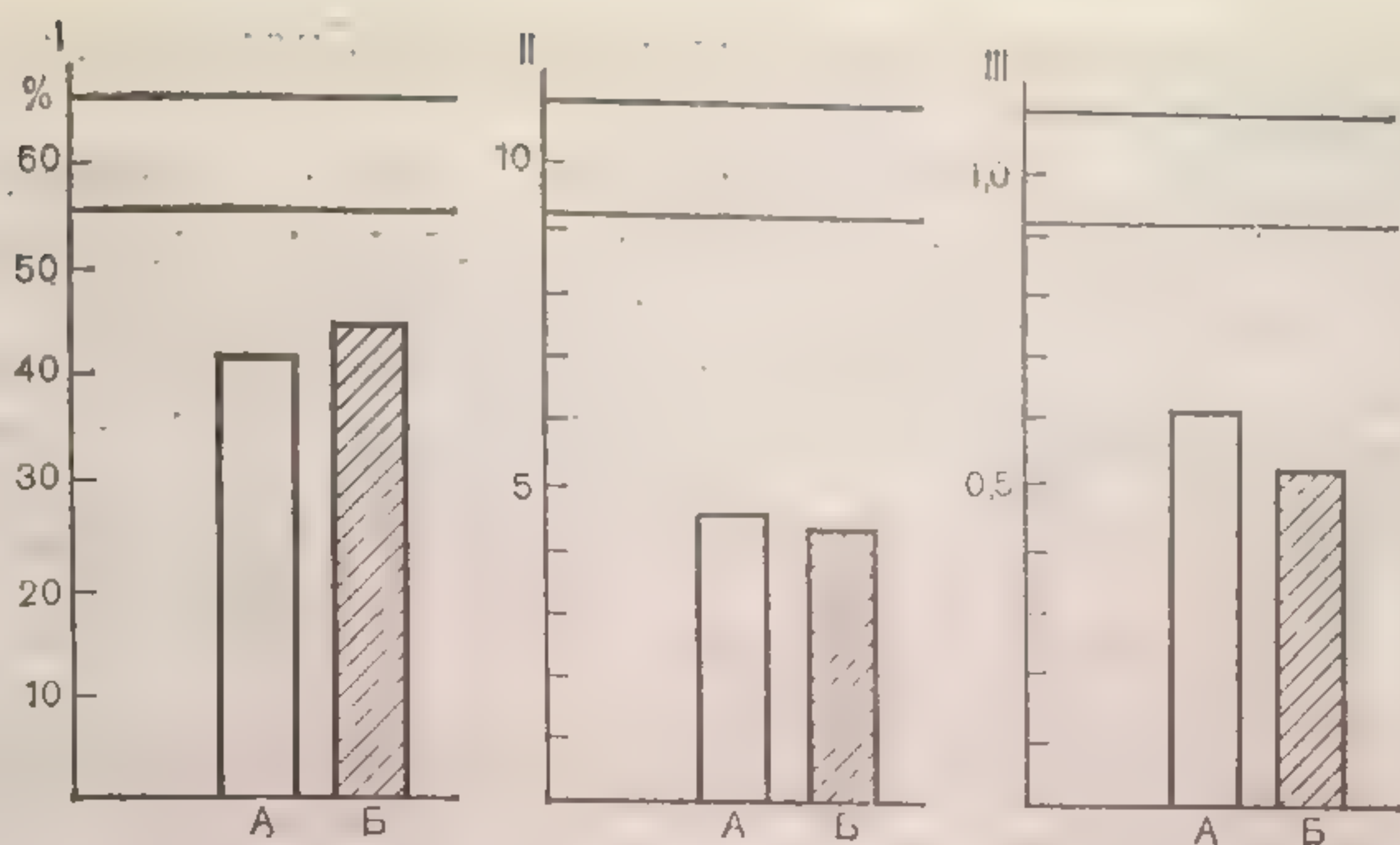


Рис. 32. Показатели фагоцитоза при хронических заболеваниях печени у больных, не получающих преднизолон (А) и у больных на фоне лечения преднизолоном (Б).

I — фагоцитарное число, %. II — фагоцитарный индекс (число бактерий в одном нейтрофиле), III — показатель завершенности фагоцитоза.

Преднизолон способствует процессам регенерации в печени, повышению содержания альбуминов, улучшению показателей свертывающей системы крови. Менее эффективна терапевтическая активность иммунодепрессантов типа 6-меркаптопурина, азатиоприна, угнетающего синтез ДНК и пуринов, способствующего гибели короткоживущих иммунокомпетентных клеток — Т-хелперов. Однако при этом поражаются не только иммунокомпетентные, но гематopoэтические и другие типы пролиферирующих клеток. Иммунодепрессанты оказывают непосредственное действие на Т-лимфоциты, ингибируют их пролиферацию за счет снижения антигенпрезентативной функции макрофагов либо за счет угнетения интерлейкина, уменьшая тем самым численность антигенспецифического клона лимфоцитов, продукцию лимфокинов. Кроме того, они угнетают фагоцитоз, снижают активность фагоцитирующих клеток, их хемотаксис, способность к диапедезу, секрецию протеиназ макрофагами, выделение кислородных радикалов (рис. 32). Это диктует необходимость большой осторожности при назначении иммунодепрессантов больным. Иммунодепрессанты, особенно стероидные препараты и антиметаболиты, угнетая хелперную активность Т-лимфоцитов, способствуют снижению чрезмерной интенсивности реакций гуморального им-



мунитета, угнетают процессы антителообразования, синтез IgG [Papas A. et al., 1975].

Применение кортикостероидов и/или азатиоприна у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени с гипергамма- и гипериммуноглобулинемией сопровождается в большинстве случаев достоверным снижением содержания сывороточных  $\gamma$ -глобулинов, IgG и IgA. Обнаруживается также тенденция к снижению концентрации циркулирующих иммунных комплексов [Sagnelli E. et al., 1983]. Уменьшение концентрации  $\gamma$ -глобулинов, IgA и IgG у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени под влиянием проводимой терапии можно расценивать как объективный показатель эффективности лечения. Иммунодепрессантная терапия сопровождается как снижением содержания IgG, IgA, так и уменьшением интенсивности лимфоидной инфильтрации ткани печени, некроза и улучшением биохимических и функциональных проб печени.

Заслуживают внимания результаты наблюдения (в течение 6—10 лет) больных хроническим активным гепатитом, длительно получавших сочетанную терапию иммунодепрессантами (преднизолон + азатиоприн). Под влиянием проводимой терапии снижались активность трансаминаз, содержание  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулинов, реже наблюдались трансформация в цирроз, варикозное расширение вен пищевода, асцит [Summerskill W. et al., 1980; Ginsti G., 1984].

По нашим данным, наиболее эффективно (в 2 раза и более по сравнению с показателями, предшествующими лечению) иммунодепрессанты снижали концентрацию IgG и IgA при хроническом активном гепатите, в меньшей степени — при циррозе печени. Тем не менее концентрация иммуноглобулинов этих классов в большинстве случаев оставалась повышенной. IgM относительно резистентен к действию иммунодепрессантов. Применение последних в ряде случаев сопровождается также уменьшением количественного содержания аутоантител и иммунных комплексов. Однако снижение концентрации иммуноглобулинов под действием иммунодепрессантов носит транзиторный характер, через 3—6 мес после отмены препарата содержание иммуноглобулинов вновь возрастает. У больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени, не получающих иммунодепрессанты, как правило, не наблюдается существенных изменений показателей гуморального иммунитета, в частности содержания иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, аутоантител.



Серия исследований посвящена определению прогностической роли аутоиммунных феноменов (аутоантител к субклеточным структурам, LE-клеток и др.) при заболеваниях органов пищеварения, в частности при хроническом активном гепатите [Chaja A. et al., 1983; Taswell H. et al., 1983]. Результаты проведенных исследований не выявили существенного влияния наличия или отсутствия аутоиммунных феноменов на эффективность иммунодепрессантной терапии при HB<sub>s</sub>-антигенотрицательном хроническом активном гепатите, хотя содержание аутоантител в процессе преднизолонотерапии снижалось. Продолжительность ремиссии и выживаемости, отсутствие эффективности лечения, развитие цирроза печени, летальный исход отмечались примерно с одинаковой частотой у больных с аутоиммунными феноменами и без таковых. На этом основании ряд авторов полагают, что наличие аутоиммунных маркеров не позволяет дифференцировать в клиническом и прогностическом отношении различные группы заболеваний органов пищеварения, связанные с аутоиммунными расстройствами [Davis I., 1983].

Вместе с тем некоторые исследователи отмечают, что на фоне иммунодепрессантной терапии антитела к антигенам мембраны гепатоцитов снижаются в меньшей степени, чем органонеспецифические антитела (антипуклеарные, гладкомышечные и др.). В этой связи было высказано мнение, согласно которому определение антител к мембранным антигенам может быть полезным для идентификации типа хронического активного гепатита, поддающегося иммунодепрессантной терапии.

Во всех случаях, когда перед началом лечения выявлялся HB<sub>s</sub>-антиген, его персистенция сохранялась в течение всего периода наблюдения. Кортикостероидная терапия не оказывает существенного влияния на уровень HB<sub>s</sub>-антигена у больных хроническим гепатитом, но и не способствует инфицированию вирусом гепатита В. Стероидная терапия больных хроническим активным гепатитом с HB<sub>s</sub>-антигемией менее эффективна, чем HB<sub>s</sub>-антигенсеронегативных больных со сходным течением заболевания [Romeo F. et al., 1982]. Причина этого до сих пор не установлена. Предполагают, что иммунодепрессантная терапия оказывает подавляющее действие на репликацию вируса гепатита В у больных с HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивным хроническим активным гепатитом, чем и обусловлено отсутствие положительного эффекта [Schalm S., 1982]. Вопрос о целесообразности применения иммунодепрессантной терапии при хроническом



ческих заболеваниях печени с HB<sub>s</sub>-антигемией на сегодняшний день не имеет однозначного ответа. Многие гепатологи наблюдали отсутствие положительного эффекта преднизолона при хронических заболеваниях печени с HB<sub>s</sub>-антигемией, нарастание концентрации HB<sub>s</sub>-антигена, ДНК-полимеразной активности [Sagnelli E. et al., 1980]. Вместе с тем отдельные исследователи отмечают определенное положительное влияние преднизолона и на HB<sub>s</sub>-антигенсеропозитивную форму хронического гепатита без активации вируса. Видимо, иммунодепрессанты целесообразно рекомендовать больным хроническим гепатитом с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена, сопровождающимся выраженной активностью процесса и наличием аутоиммунных маркеров.

Результаты применения иммунодепрессантов при хронических заболеваниях органов пищеварения неоднозначны. Во многих сообщениях подчеркивается, что иммунодепрессанты снижают активность процесса, способствуют в значительном проценте случаев клинической ремиссии, уменьшению смертности в ранней стадии заболевания, увеличивают продолжительность жизни [Schalm S., 1982; Ginsti G. et al.]. W. Summerkill и соавт. (1980), анализируя результаты длительного применения кортикостероидов, отмечают, что вероятность достижения ремиссии при хронических активных заболеваниях печени составляет 60 % у больных с продолжительностью лечения в 2½ года. При увеличении сроков лечения до 4 лет ремиссия (отсутствие клинических и морфологических признаков активности, снижение концентрации сывороточных трансаминаз, γ-глобулина, нормализация содержания билирубина и др.) наблюдается у 83 % больных. Продолжительность ремиссии после отмены медикаментозной терапии составляет 3—27 мес. В 50 % случаев после 6-месячной ремиссии вновь развивались рецидивы. D. Müting и соавт. наблюдали стойкую ремиссию при лечении иммунодепрессантами 42 % больных хроническим активным гепатитом. Однако положительное влияние иммунодепрессантов на продолжительность жизни больных, длительность ремиссий, частоту летального исхода наблюдали не все исследователи [Schalm S., 1982; Ginsti G. et al., 1984].

Эффективность кортикостероидной терапии при первичном билиарном циррозе незначительна. На стадии хронического холестатического гепатита, предшествующего циррозу, иммунодепрессанты, особенно азатиоприн, имуран, несколько снижают содержание IgG и IgA, мито-



хондриальных антител [Grove J., Williams R., 1980]. Уменьшение активности иммунокомпетентных клеток, содержания IgM, как и других иммуноглобулинов, торможение созревания коллагена вызывает D-пеницилламин. В литературе имеются сообщения о более или менее положительном действии данного препарата при первичном билиарном циррозе, других формах активного цирроза печени, подостром склерозирующем холангите, хроническом активном гепатите и др. [Matcoff D., 1980]. На фоне лечения D-пеницилламином уменьшаются признаки фиброза, печеночно-клеточной недостаточности, воспалительных явлений. Течение деструктивных и пролиферативных процессов в желчных протоках существенно не меняется. Нельзя не обратить внимание на побочные явления данного препарата, порой весьма выраженные, в виде цитотоксического эффекта, развития синдрома Гудпасчера и др. Кроме того, D-пеницилламин может усиливать имеющуюся у больных склонность к выработке аутоантител. В наших исследованиях D-пеницилламин при первичном билиарном циррозе уменьшает клинические и морфологические признаки активности процесса, содержание иммуноглобулинов, в том числе и IgM, циркулирующих иммунных комплексов. Однако через несколько месяцев этот эффект снижался, тяжесть заболевания нарастала.

В отдельных случаях кортикостероидная терапия используется при алкогольных поражениях печени [Pimstone N., French S., 1984].

Кортикостероиды и цитостатические средства (азатиоприн, 6-меркаптопурин) применяются также при хронических прогрессирующих заболеваниях кишечника (неспецифическом язвенном колите, болезни Крона), реже желудка (эрозивном гастрите), пищевой аллергии и др. Однако применение иммунодепрессантов при данных заболеваниях ограничено и не имеет широкого распространения [Farthing M. et al., 1981; Korelitz B., 1981].

Терапевтический эффект азатиоприна, циклофосфамида, метотрексата, 6-меркаптопурина при хронических заболеваниях органов пищеварения весьма относителен. Указанные препараты более эффективны в комплексе с кортикостероидами. Комбинированная цитостатическая терапия сопровождается уменьшением воспалительных процессов в органах пищеварения, лимфоцитопенией, снижением Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, угнетением синтеза ДНК, пуринов и др. При длительном применении цитостатических препаратов наблюдаются побочные явления:



лихорадка, сыпь, токсическое действие, особенно метатрексата на печень, почки, канцерогенное действие, нарушение функций костного мозга и др.

Циклоспорин А влияет на хемотаксис, фагоцитоз, внутриклеточное переваривание, синтез интерлейкина-1,  $\gamma$ -интерферона и др. Но использование циклоспорина А при болезнях органов пищеварения ограничено из-за побочного действия, в частности токсического, на печень, почки.

Колхицин оказывает влияние на межклеточную кооперацию и деление клеток. Заслуживает внимания сообщение о том, что данное средство способствует повышению сниженной активности супрессорных клеток при первичном билиарном циррозе [Ilfeld D. et al., 1984].

Эффективность иммунодепрессантов определяется рядом факторов — этиологией, формой поражения, активностью заболевания, его стадией, исходным состоянием иммунной системы и естественной резистентности, генетическими особенностями. HLA-антигены определяют не только течение патологического процесса, но и чувствительность к терапии. Так, с HLA-DRW2 и DRW3 связаны токсические реакции на пенициллин, а с HLA-B27 — на левамизол. Немаловажную роль играют доза препарата (суточная, курсовая), продолжительность лечения, способ применения (непрерывный, прерывистый, дробный) и др. Все это в известной мере объясняет противоречивость результатов, полученных разными исследователями в отношении эффективности иммунодепрессантной терапии хронических заболеваний органов пищеварения. Углубление и расширение наших знаний о патогенетических механизмах позволят разработать специфические и адекватные виды иммунотерапии, способствующей увеличению эффективности и уменьшению побочного действия общей, неспецифической иммунодепрессии. Безусловно, более целесообразной и предпочтительной является специфическая иммунодепрессия путем индукции толерантности к соответствующим тканевоспецифическим антигенам и прежде всего аутоантигенам [Borel J., 1984].

**Иммуномодулирующая терапия.** В современной гастроэнтерологии накоплен фактический материал, иллюстрирующий снижение активности иммунокомпетентных клеток, нарушение их иммунорегуляторных свойств при хронических заболеваниях органов пищеварения (активный гепатит, цирроз печени, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, и др.) В свою очередь применяемая иммунодепрессантная терапия в некоторых случаях усугубляет



функциональную недостаточность иммунной системы, в том числе Т-лимфоцитов, фагоцитов.

Способностью активизировать угнетенную функцию иммунокомпетентных клеток обладают различные вещества растительного и животного происхождения, бактериальные и гормональные препараты, витамины и др. Важнейшими из них являются препараты вилочковой железы, пуклеиновые кислоты, зимозан и др. [Ващенко В. М. и др., 1983]. Препараты вилочковой железы оказывают непосредственное действие на предшественники Т-лимфоцитов, стимулируют их дифференцировку, активность супрессоров, киллеров, продукцию лимфокинов и др.

Результаты применения препаратов вилочковой железы (тимостимулина, тимоактивина и др.) при аутоиммунном гепатите весьма неопределенны как в отношении клинического состояния больных, так и иммунного статуса, в частности содержания  $\gamma$ -глобулинов, IgG, аутоантител, супрессорной, пролиферативной способности Т-лимфоцитов [Negarty J. et al., 1984]. Остается открытым вопрос об оптимальной суточной и курсовой дозах, длительности применения, способах введения этих препаратов при активных хронических заболеваниях печени.

Действие препаратов микробного происхождения характеризуется стимуляцией фагоцитирующей системы, продукцией лимфокинов. Имеются сообщения о применении стимуляторов бактериального происхождения при хроническом активном гепатите с персистенцией HB<sub>s</sub>-антигена. Продолжительное лечение указанными препаратами сопровождалось полной или частичной нормализацией биохимических параметров заболевания, снижением уровня HB<sub>s</sub>-антигена и ДНК-полимеразы, восстановлением супрессорной активности, увеличением чувствительности к ФГА, Кон А, пролиферативной способности лимфоцитов.

Наибольшее клиническое значение в настоящее время имеет левамизол (декарис) — синтетическое низкомолекулярное соединение, сходное по своему действию с тимозином и восстанавливающее угнетенную активность иммунокомпетентных клеток (макрофагов, Т-лимфоцитов и др.). Он активизирует фагоцитоз, миграцию, хемотаксис, адгезию, розеткообразование, пролиферацию лимфоцитов и др. Левамизол регулирует нарушенные энергетические процессы в мембране лейкоцитов, обмен циклических монофосфатов. Холинергические свойства левамизола приводят к стимуляции гуанозинмонофосфата. Известно, что препараты, увеличивающие внутриклеточную концентра-



цию цГМФ в лейкоцитах, оказывают стимулирующее действие на иммунные и воспалительные функции этих клеток. По-видимому, левамизол модулирует эффект супрессоров на уровне макрофагов и Т-лимфоцитов, следствием чего является не только изменение продукции иммуноглобулинов, но и увеличение элиминации циркулирующих иммунных комплексов. За последнее десятилетие накоплен определенный опыт применения данного препарата и при хронических заболеваниях органов пищеварения, преимущественно печени, реже кишечника. Однако четкая позиция и тактика в отношении использования левамизола при болезнях органов пищеварения в настоящее время еще не сложилась. Показанием к назначению левамизола при хронических заболеваниях органов пищеварения служат выраженные угнетение клеточно-опосредованных реакций — розеткообразования, фагоцитарной, миграционной и адгезивной активности лейкоцитов периферической крови, наличие чувствительности иммунокомпетентных клеток периферической крови к указанному препарату в условиях *in vitro*, персистенция антигена вирусного гепатита В, а также осложнения кортикостероидной терапии. Наиболее успешно левамизол применяется при затяжном гепатите вирусной природы, характеризующимся снижением лимфо-пролиферативного ответа на вирусный антиген, выработки интерферона, активности естественных киллеров и Т-супрессоров [Фарбер Н. А. и соавт., 1983]. Левамизол восстанавливает различные функции фагоцитов, в частности хемотаксис, миграцию, адгезию, активизирует угнетенные местные иммунные реакции непосредственно в желудочно-кишечном тракте. С действием левамизола связана активация комплемента по альтернативному пути, усиление защитных механизмов организма при хроническом активном гепатите с персистенцией НВ<sub>s</sub>-антигена, снижение его концентрации. Положительный эффект левамизола проявляется уже в первые 2—4 нед после применения, достигая максимума через 4—6 мес.

Мы располагаем 5-летним опытом применения левамизола у 50 больных в возрасте 18—50 лет с различными формами гепатита и цирроза печени, выраженной активностью процесса. У 25 больных отмечалась персистенция НВ<sub>s</sub>-антигена, у 7 из них — НВ<sub>e</sub>-антигена. Терапевтический эффект оказывали курсовые дозы левамизола от 2500 мг и выше спустя 2—4 мес от начала лечения у 50 % больных. Восстанавливающее действие левамизола отмечалось в реакциях спонтанного розеткообразования, миг-

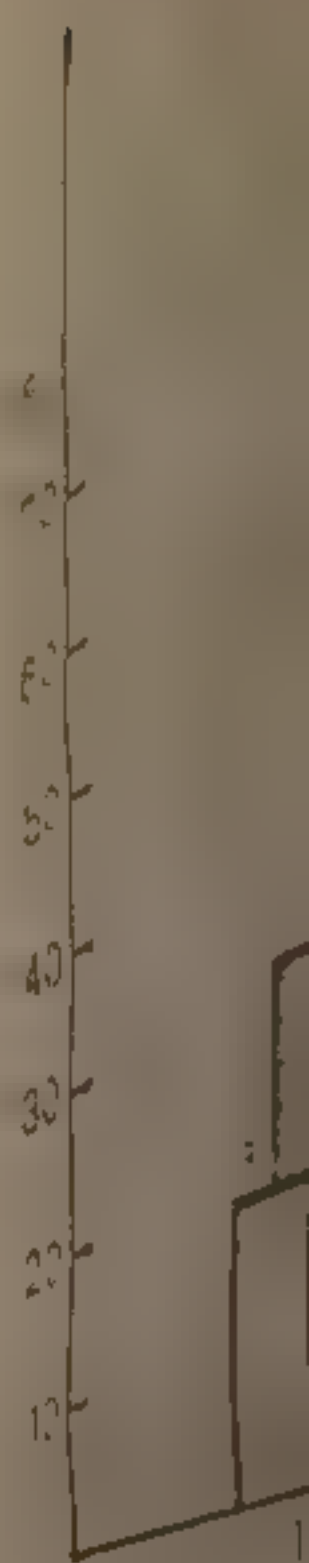


Рис. 33. Е-ми в периферической крови (Б). Число Е-РС (2.41) и индекс адгезии Е-РС

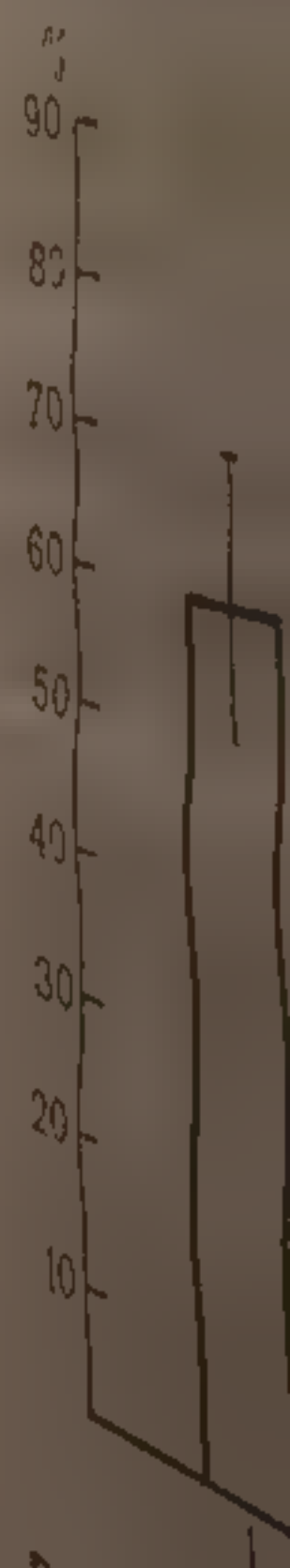


Рис. 34. По хроническим НВ-Агг до и после лечения

рации лейкоцитов крови. Так, у больных в возрасте 2 года наблюдалась



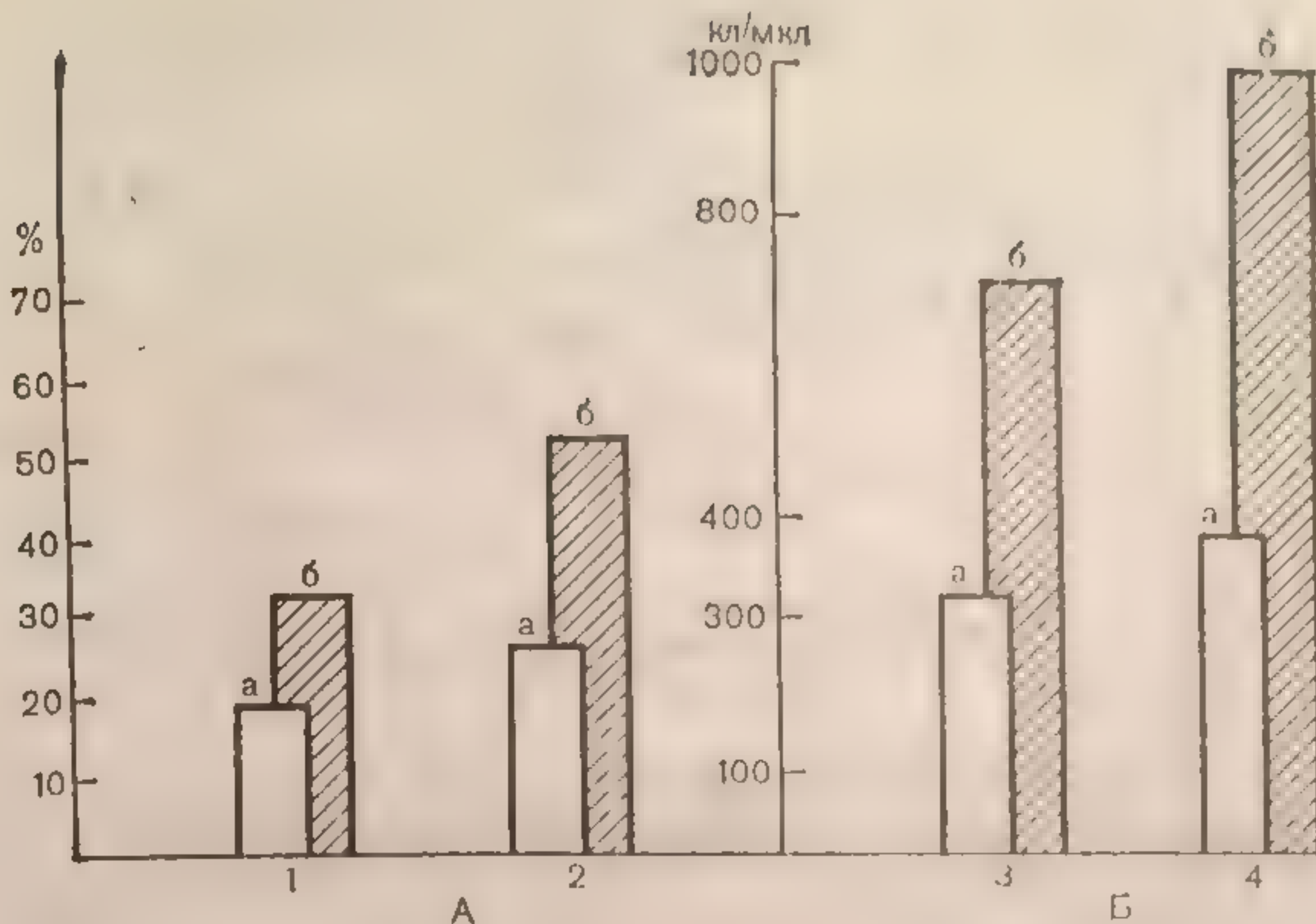


Рис. 33. Е-РОК у больных с хроническими заболеваниями печени при лечении левамизолом *in vivo* (А) и *in vitro* (Б).

Число Е-РОК до лечения (1,3), число Е-РОК после лечения (2,4); процентное содержание Е-РОК (а), абсолютное содержание Е-РОК (б).

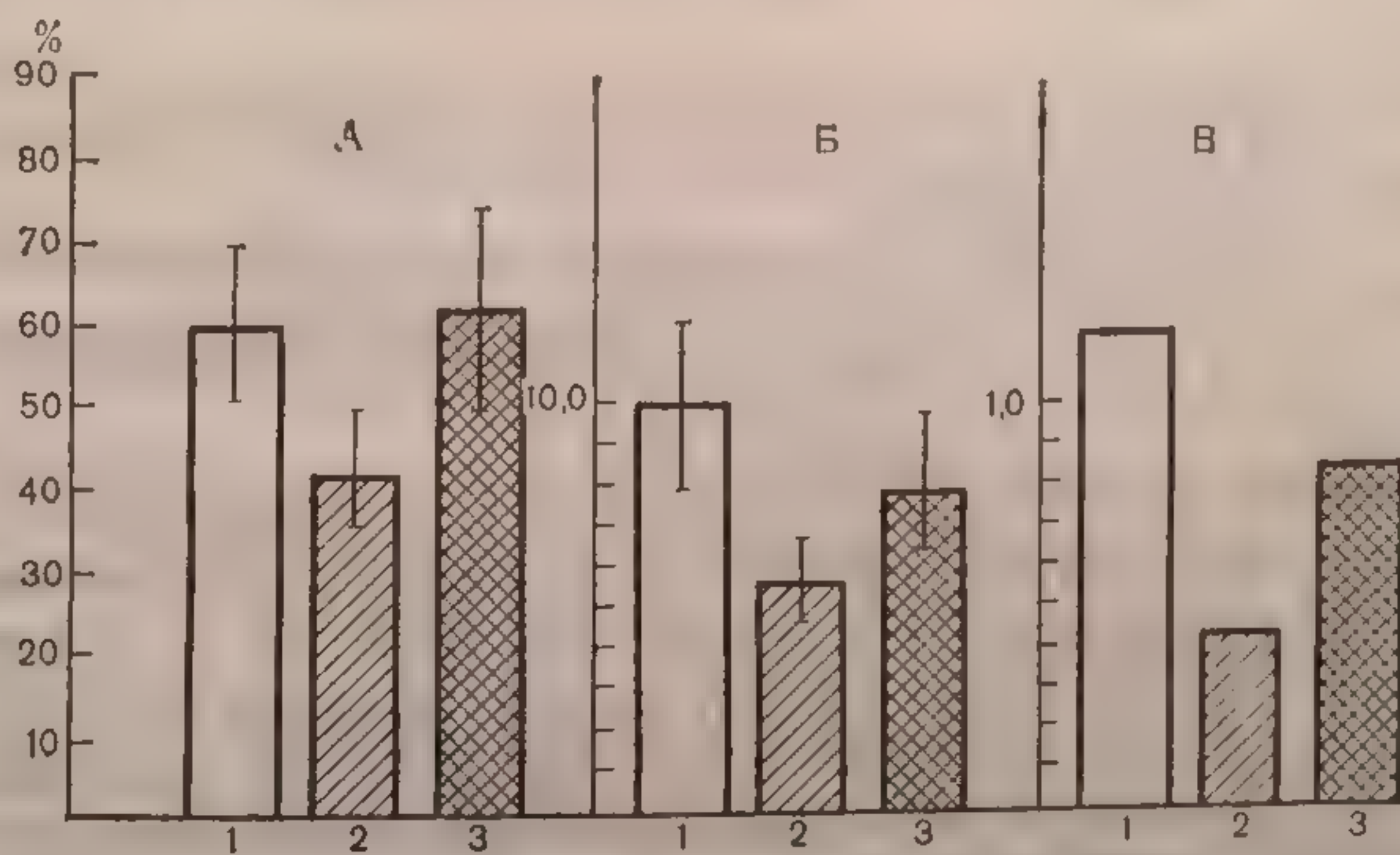
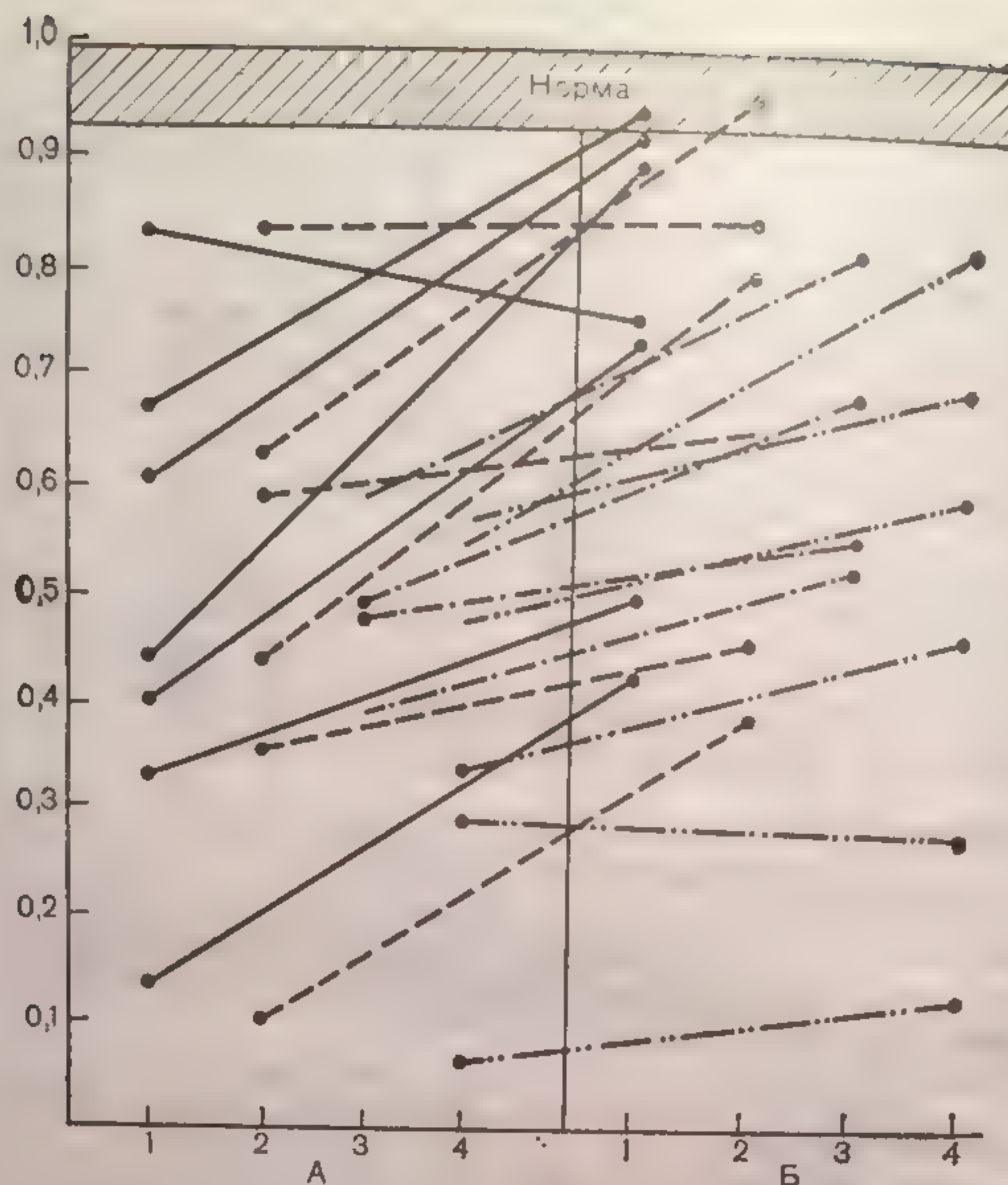


Рис. 34. Показатели фагоцитоза у доноров (1) и у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени HBsAg<sup>+</sup> до лечения (2) и на фоне лечения левамизолом (3).

А — фагоцитарное число, Б — фагоцитарный индекс, В — завершенность фагоцитоза.

рации лейкоцитов, прилипания моноцитов периферической крови. Так, розеткообразующая активность лимфоцитов больных возрастала с 37 до 46 % через год и до 55 % — через 2 года лечения левамизолом. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении спонтанной миграционной ак-





**Рис. 35.** Адгезия моноцитов при хроническом активном гепатите до лечения (А), на фоне лечения левамизолом (Б).

По оси абсцисс: 1 — аутоиммунный гепатит, 2 — хронический активный гепатит HB<sub>s</sub>Ag+, 3 — хронический активный гепатит HB<sub>s</sub>Ag-, 4 — хронический хелестатический гепатит; по оси ординат; индекс адгезии.

тивности лейкоцитов, адгезии моноцитов периферической крови. Нормализация последних имела место у 43 % больных после применения левамизола в течение 1 года и у 60 % — в течение 2 лет (рис. 33—37). В последующие сроки существенной положительной динамики в клеточных реакциях не наблюдалось, видимо, в результате развившейся резистентности к препарату.

Со стороны гуморального иммунитета при лечении левамизолом наблюдается слабое либо умеренное (на 35 %) снижение содержания  $\gamma$ -глобулинов, основных классов иммуноглобулинов, аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов, количество которых тем не менее остается повышенным. По-видимому, левамизол оказывает опосредованное влияние на синтез антител, воздействуя в основном на Т-супрессоры.



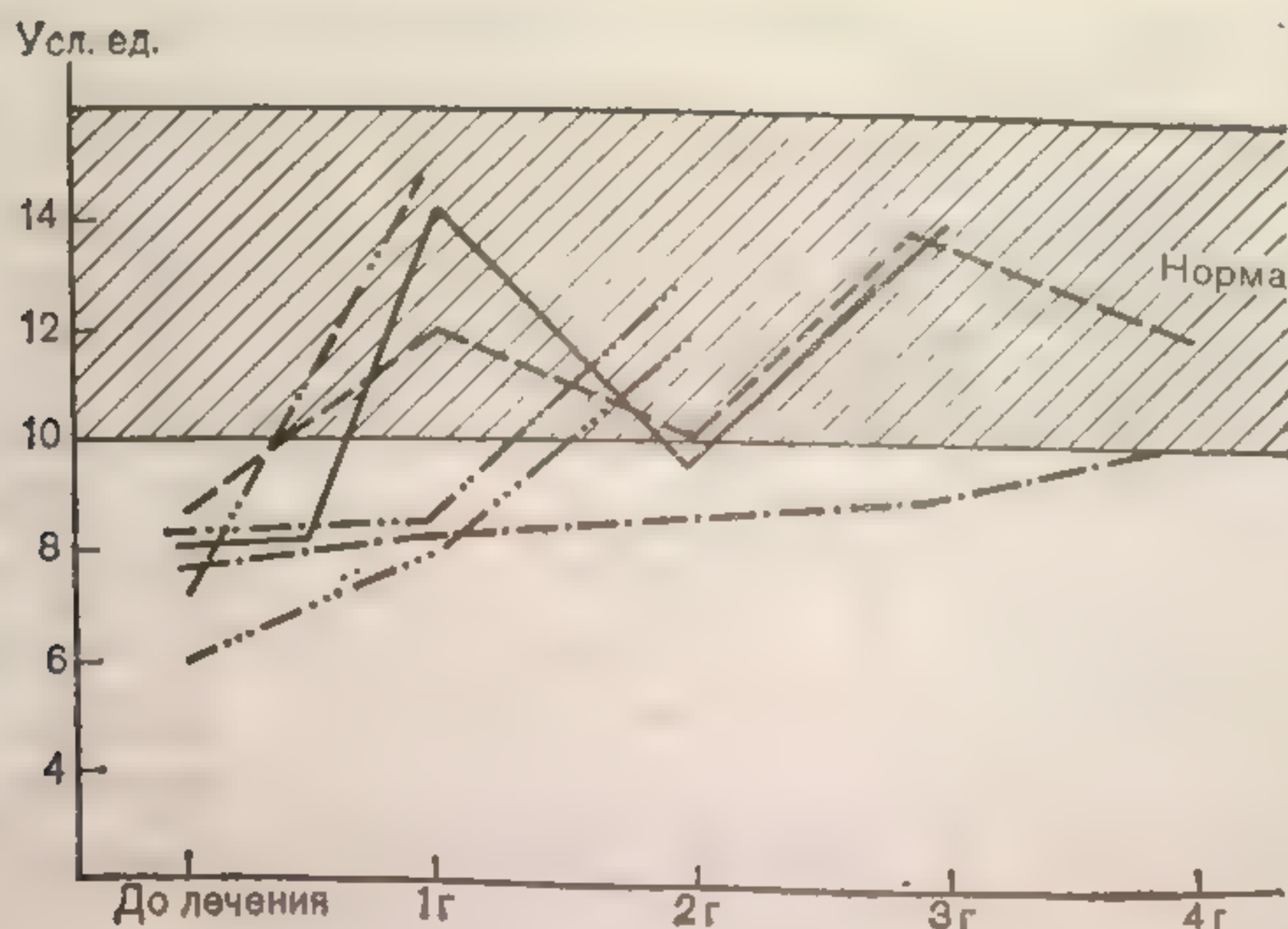


Рис. 36. Миграционная активность лейкоцитов периферической крови больных хроническим активным гепатитом  $\text{HB}_s\text{Ag}^+$  под влиянием левами-  
По оси абсцисс — сроки лечения (годы), по оси ординат — единицы миграции.

Активизация функции иммунокомпетентных клеток левамизолом у 50 % больных сопровождается некоторым улучшением либо стабилизацией клинического состояния больных, биохимических и морфологических показателей активности процесса. Указанные изменения наиболее выражены при хронических заболеваниях печени вирусной этиологии с  $\text{HB}_s$ -антигемией. Положительная динамика в клиническом и иммунологическом статусе появляется спустя 2—6 мес после лечения левамизолом у ряда больных нарастает ко 2-му году и сохраняется без динамики к 3-му году лечения. Устойчивая клиническая ремиссия устанавливается ко 2-му году терапии дробными дозами левамизола [Павлова Н. М. и др., 1983]. В связи с этим мы считаем целесообразным рекомендовать при длительном лечении на поздних сроках увеличивать интервалы в приеме суточных доз левамизола до 4—5 дней. Следует отметить, что даже при 3-годовалном непрерывном лечении левамизолом персистенция  $\text{HB}_s$ -антигена сохраняется, хотя его концентрация значительно снижается. Эпизодические перерывы при лечении от 2 до 4 мес у некоторых больных приводили к повышению всех показателей активности патологического процесса.

Побочное действие левамизола проявляется нейтропенией, лихорадкой, кожной эритемой, головной болью. В процессе лечения мы наблюдали у ряда больных хрони-



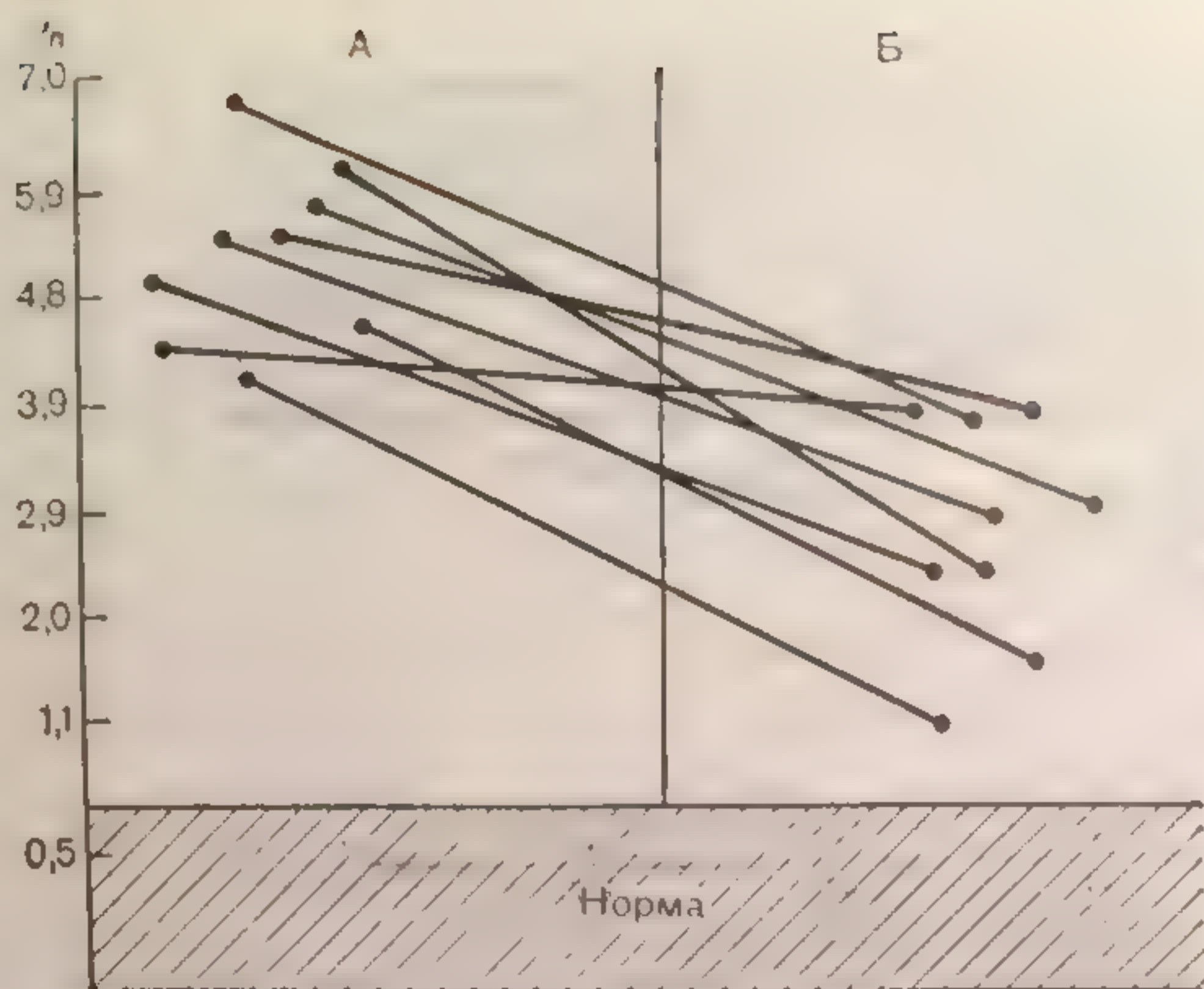


Рис. 37. Влияние левамизола на содержание циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях печени.

По оси абсцисс: А — до лечения, Б — после лечения левамизолом; по оси ординат — содержание циркулирующих иммунных комплексов.

ческим активным гепатитом на фоне удовлетворительного состояния головные боли, лейкопению, которые проходили после отмены препарата.

При аутоиммунном гепатите и первичном билиарном циррозе лечение левамизолом не оказывало существенного влияния на клиническое состояние больных, хотя при этом наблюдалось частичное восстановление розеткообразующей, фагоцитарной и миграционной активности лейкоцитов. Сочетанное применение левамизола и преднизолона позволило снизить суточную дозу последнего после его длительного применения при наличии показаний, а также в ряде случаев ликвидировать проявления гнойной инфекции — осложнения кортикостероидной терапии. Если левамизол оказывает стимулирующее влияние на гуанозинмонофосфат, то кортикостероиды стимулируют аденозинмонофосфат. Одни исследователи высказываются в пользу сочетанного применения левамизола и преднизолона, другие считают сочетанную терапию нежелательной [Fantini F. et al., 1981]. Необходимо отметить, что левамизол не оказывает токсического эффекта на печень, не активизирует течение хронического гепатита, цирроза печени.

В литературе имеются отдельные сообщения о применении левамизола при болезни Крона и язвенном колите, в которых отмечено некоторое увеличение хемотаксической, фагоцитарной и миграционной активности лейкоцитов периферической крови. Однако клиническое состояние больных, показатели активности процесса существенно не изменялись, в связи с чем целесообразность назначения данного препарата при этих заболеваниях сомнительна.



К препаратам, влияющим на иммунный статус и состояние естественной резистентности у человека, относятся также зимозан и нуклеинат натрия, официальный препарат РНК. Нуклеинат натрия повышает детоксицирующую способность организма, иммунный ответ, обладает стимулирующим действием. Согласно полученным нами данным, зимозан и нуклеинат натрия оказывают стимулирующее действие на фагоцитарную, миграционную и адгезивную активность лейкоцитов, а также на розеткообразующую функцию лимфоцитов у больных хроническими активными заболеваниями печени. Однако их эффект на изучаемые показатели по сравнению с левамизолом выражен слабее.

Антилимфоцитарный глобулин, полученный иммунизацией животных лимфоцитами и тимоцитами человека, вызывает у больных лимфопению, угнетение интенсивности иммунных реакций. Отрицательным последствием введения данного препарата является сенсibilизация больных чужеродными сывороточными белками. В связи с получением моноклональных антител к отдельным субпопуляциям лимфоцитов можно ожидать повышения эффективности избирательного воздействия антилимфоцитарного глобулина.

При хронических заболеваниях органов пищеварения с аутоиммунными реакциями эффективное иммуносупрессивное воздействие оказывают плазмаферез и лимфоцито- и плазмаферез. Они применяются при первичном билиарном циррозе, болезни Крона и др. [Городецкий В. М., Рыхно В. В., 1984; Holdstock G. et al., 1979]. Большинство больных одновременно получают преднизолон в поддерживающей дозе. За сеанс плазмафереза больному обменивается примерно 2 л плазмы, всего проводится 5—8 сеансов. Ухудшение клинического состояния больных после плазмафереза практически не отмечается. После каждого сеанса снижается содержание аутоантител, комплемента, криоглобулинов, ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов на 50 % и более. Удаление иммунных комплексов при плазмаферезе способствует восстановлению фагоцитарной активности, снижению количества иммуногенных белков, ослабляет интенсивность воспалительных реакций. Уменьшается также общее число Т-лимфоцитов и Т-хелперов-индукторов, Т4+. Абсолютное количество Т8+-лимфоцитов с цитотоксическими свойствами возрастает. Соотношение Т4+/Т8+ нормализуется либо снижается. Применение плазмафереза позволяет уменьшить суточную дозу преднизолона. В отдельных случаях



у больных, резистентных к преднизолону, наблюдается улучшение клинической картины заболевания, но оно носит кратковременный характер, основные симптомы заболевания остаются. Наряду с плазмаферезом можно применять и лимфоцитоплазмаферез — сочетание удаления лимфоцитов (до  $3-10 \cdot 10^9$  клеток) и плазмы. Оно способствует некоторой коррекции клеточного и гуморального иммунитета у больных, резистентных к фармакологической терапии в результате истощения дефектного пула лимфоцитов, снижения числа антигенреактивных лимфоцитов, усиления поглотительной функции фагоцитов, нормализации иммунного ответа и др. Эти виды иммунокоррекции способствуют сокращению продолжительности рецидивов, увеличению длительности ремиссий при болезнях органов пищеварения.

Иммунотерапия включает применение таких средств, как интерферон,  $\gamma$ -глобулин, иммуноглобулин. Определенным иммуномодулирующим действием обладает интерферон [Cesario T., 1983]. Он представляет собой гликопротеин, ингибирующий репликацию вирусов, пролиферацию лимфоцитов, повышающий активность фагоцитов, клеток киллеров. При заболеваниях органов пищеварения с лечебной целью его применяют в основном при гепатите В. Положительное действие препарата выражено при остром гепатите, в ряде случаев при хроническом гепатите. Интерферон более эффективен как профилактическое средство и в меньшей степени может быть использован в качестве лекарственного средства при уже развившемся заболевании.

В последние годы в литературе появились сообщения о применении аденинарабинозидмонофосфата при хроническом активном гепатите В с персистенцией  $\text{HB}_s$ - и  $\text{HB}_e$ -антигена. Под влиянием препарата у ряда больных наблюдалось снижение содержания ДНК вируса гепатита В и активности ДНК-полимеразы в сыворотке, отмечалась элиминация  $\text{HB}_e$ -антигена, снижение количества  $\text{HB}_s$ -антигена, улучшение биохимических показателей. Однако положительные изменения были непродолжительными, нестойкими и после отмены препарата показатели активности процесса вновь возвращались к исходному уровню [Hoofnagle J. et al., 1984].

Анализируя данные литературы по применению интерферона, арабинозида, иммуностимуляторов при болезнях органов пищеварения, прежде всего при хроническом активном гепатите, можно сказать, что эффективность пере-



численных медикаментозных средств невысока, и вопрос этот требует дальнейшего уточнения в плане показаний, определения оптимальных доз, длительности применения, способов введения.

Стандартные препараты  $\gamma$ -глобулинов и иммуноглобулинов в лечебных целях в качестве заместительной терапии используются при бактериальных инфекциях, иммунодефицитных состояниях, развивающихся при некоторых заболеваниях тонкой кишки и др. [Nydegger U., 1983]. Введение больших доз  $\gamma$ -глобулинов или IgG оказывает выраженный иммунодепрессантный эффект, обусловленный, видимо, блокадой макрофагов и, возможно, лимфоцитов посредством связывания препаратами Fc-рецепторов клеток. Однако при этом возникает общая неспецифическая супрессия процессов антителообразования, способствующая развитию интеркуррентных инфекций. Кроме того, возможны осложнения в виде анафилактических реакций, сенсibilизации, образования циркулирующих иммунных комплексов. В настоящее время иммуноглобулины используют для профилактики вирусных гепатитов. Профилактический эффект иммуноглобулинов против гепатита А наблюдается в 80—90 % случаев, если его вводят в раннем инкубационном периоде либо сразу после контакта с больным. Введение иммуноглобулинов против гепатита В предупреждает развитие заболевания у 75 % больных. Обсуждается также возможность применения иммуноглобулинов против HB<sub>s</sub>-антигена.

Резюмируя изложенный материал, можно сказать, что иммунодепрессанты и иммуномодуляторы в ряде случаев нормализуют, корригируют нарушенные иммунные механизмы при хронических болезнях органов пищеварения. Иммунодепрессанты снижают активность реакций гуморального иммунитета, опосредованных В-лимфоцитами, в то время как иммуномодуляторы активируют реакции клеточного иммунитета, восстанавливая супрессорную активность Т-лимфоцитов, функции макрофагов и других иммунокомпетентных клеток.

Целесообразность применения иммунокорригирующей терапии определяется характером этиологического фактора, формой поражения органа, состоянием функциональной активности иммунной системы организма, неспецифической защиты и другими факторами.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д. Общая аллергология. — М.: Медицина, 1970. — 543 с.
- Апросина З. Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание — М.: Медицина, 1981. — 248 с.
- Аруин Л. И., Шаталова О. Л. Иммуноглобулинсекретирующие клетки желудка при язвенной болезни. — Арх. пат., 1983, № 1, с. 38—45.
- Баталова Т. Н., Чернохвостова Е. В., Фоменко В. В. Соотношение иммуноглобулинов сыворотки в разных возрастных группах. — Иммунология, 1982, № 4, с. 35—39.
- Блюгер А. Ф., Крупникова Э. З. Хроническое диффузное заболевание печени. — Клин. мед., 1984, № 11, с. 120—125.
- Ващенко В. М., Успенский В. М., Семенов В. В. и др. Клеточный иммунитет у больных с неблагоприятным течением язвенной болезни 12-перстной кишки и его коррекция тималином. — Клин. мед., 1983, т. 61, № 8, с. 62—65.
- Городецкий В. М., Рыхно В. В. Плазмаферез в терапии заболеваний, обусловленных иммунной патологией. — Тер. арх., 1984, т. 56, № 6, с. 19—23.
- Гудкова Р. Б. Метод угнетения прилипания макрофагов у больных с хроническими заболеваниями тонкой кишки. — Лаб. дело, 1983, № 2, с. 29—31.
- Гуревич П. С. Иммунокомплексные болезни. — Арх. пат., 1983, № 11, с. 37—44.
- Екисенина И. И., Иосава Л. И., Герман Г. П. и др. Синдром нарушенной абсорбции у больных с общей вариабельной приобретенной гипогаммаглобулинемией с поздним началом. — Клин. мед., 1984, № 4, с. 124—130.
- Журов Н. А., Гусаров А. И. Иммунологические аспекты кишечного дисбактериоза. — Тер. арх., 1980, т. 52, № 2, с. 82—86.
- Зотина М. М. Иммунные комплексы при хронических заболеваниях печени. — В кн.: Вопросы иммунологии при заболеваниях органов пищеварения: Сб. тр. ЦНИИ гастроэнтерологии. М., 1983, с. 25.
- Зотина М. М., Карташова Н. А., Пономаренко А. М.  $\alpha$ -фетопротени и  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза при хронических заболеваниях печени. — В кн.: Вопросы иммунологии при заболеваниях органов пищеварения: Сб. тр. ЦНИИ гастроэнтерологии. М., 1983, с. 38—41.
- Ивановская Т. Е. Значение иммунодефицитных состояний в патологии человека. — Арх. пат., 1983, № 11, с. 75—82.
- Иосава Л. И., Пономаренко А. М. Синдром малабсорбции у больного гипогаммаглобулинемией. — Клин. мед., 1982, № 8, с. 96—98.
- Косяков П. Н. Иммунология в современной медицине. — Вестн. АМН СССР, 1979, № 1, с. 14—20.
- Крышень В. П., Шамшонкова Т. И., Вчерашняя Н. Н. Клинико-иму-



- нологические параллели при язвенной болезни желудка. — Врач. дело, 1983, № 5, с. 69—72.
- Кульберг А. Я. Антииммуноглобулины. — М.: Медицина, 1978. — 183 с.
- Ларченко Н. Т., Стенина М. А., Автондилов Г. Г. и др. Содержание иммунокомпетентных клеток в крови и слизистой оболочке толстой кишки при неспецифическом язвенном колите. — Сов. мед., 1983, № 9, с. 9—14.
- Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М., Беляева В. С. Количественные и качественные изменения иммуноглобулина А при заболеваниях органов пищеварения. — Тер. арх., 1978, № 3, с. 107.
- Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М., Беляева В. С. Аутоантитела к субклеточным структурам при хронических заболеваниях печени. — Арх. пат., 1980, вып. 2, с. 32—35.
- Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. и др. Клеточный и гуморальный иммунитет при хронических заболеваниях печени. — Вестн. АМН СССР, 1980, № 11, с. 47—50.
- Логинов А. С., Крель П. Е., Федрунова В. С., Певницкий Л. А. Антигены системы HLA при хронических активных заболеваниях печени. — Тер. арх., 1981, № 6, с. 110—113.
- Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. и др. Система HВ<sub>s</sub>-антигена при хронических заболеваниях печени. — Тер. арх., 1983, № 1, с. 107—112.
- Лопунова Ж. К., Клыков И. В., Венглинская Е. А. Взаимоотношения показателей естественного иммунитета и функционального состояния тучных клеток слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. — Тер. арх., 1981, т. 53, № 11, с. 66—68.
- Лорие Н. Ю., Екисенина Н. И. Болезнь тяжелых α-цепей. — Клин. мед. т. 59, 1981, № 4, с. 32—35.
- Лукаш Н. В., Передерий В. Г. Связь некоторых показателей иммунитета с клиническими проявлениями язвенной болезни. — Врач. дело, 1983, № 11, с. 46—48.
- Маколкин В. И., Зозуля Т. В., Золотницкая Р. П. и др. Исследование состояния клеточного иммунитета у больных хроническими заболеваниями печени. — Тер. арх., 1981, т. 53, № 12, с. 100—103.
- Малов Ю. С., Ефимов А. В., Анисимов А. В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом. — Тер. арх., 1981, т. 53, № 12, с. 93—97.
- Малов Ю. С. Аутоиммунные реакции на пептидные гормоны при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки. — Клин. мед., 1984, № 2, с. 88—92.
- Масевич Ц. Г., Бермант Ю. В. Состояние иммунной системы у больных неспецифическим язвенным колитом и его диагностическое значение. — Тер. арх., 1983, № 10, с. 34—36.
- Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, 1983. — 256 с.
- Медуницын Н. В. Повышенная чувствительность замедленного типа. — М.: Медицина, 1983. — 160 с.
- Митерев Ю. Г. Новые методы иммунокорригирующей терапии некоторых заболеваний внутренних органов. — Клин. мед., 1984, № 7, с. 3—10.
- Насонов Е. Л., Сперанский А. И., Подымова С. Д. Клиническое значение антител к гладкой мускулатуре при хроническом активном гепатите. — Клин. мед., 1980, т. 58, № 2, с. 48—52.
- Ногаллер А. М. Пищевая аллергия. — М.: Медицина, 1983. — 191 с.
- Осипов С. Г., Титов В. Н. Биологические функции системы комплемен-



- та. — Иммунология, 1984, № 6, с. 35—38.
- Островский А. Б. Особенности иммунологических процессов при язвенной болезни. — Врач. дело, 1983, № 11, с. 58—61.
- Павлова Н. М., Серова Т. И., Гудкова Р. Б. и др. Влияние левамизола на клинико-иммунологические показатели при хронических диффузных заболеваниях печени. — В кн.: Вопросы иммунологии при заболеваниях органов пищеварения : Сб. тр. ЦНИИ гастроэнтерологии. М., 1983, с. 54—58.
- Петров Р. В. Иммунология. — М.: Медицина, 1983. — 368 с.
- Петров Р. В., Чередеев А. А., Ковальчук Л. В. Проблемы клинической иммунологии на современном этапе. — Иммунология, 1984, № 6, с. 9—12.
- Подымова С. Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1984. — 480 с.
- Серов В. В., Мухин А. С., Лебедев С. П. и др. Морфологические варианты алкогольного гиалина и возможные пути его эволюции. — Арх. пат., 1978, № 7, т. 40, с. 28—34.
- Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
- Серова Т. И., Беляева В. С. Ревматоидный (глобулиновый) фактор и криопреципитины при хронических заболеваниях печени. — В кн.: Вопросы иммунологии при заболеваниях органов пищеварения: Сб. тр. ЦНИИ гастроэнтерологии М., 1983, с. 42—45.
- Тареев Е. М., Апросина З. Г., Семендяева М. Е., Траянова Т. Г. Место иммунодепрессантов в лечении хронического активного (люпоидного) гепатита. — Вестн. АМН СССР, 1975, № 6, с. 64—70.
- Успенский В. М., Ващенко В. М., Луценко Л. А., Семенов В. В. Состояние клеточного иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с неблагоприятным течением. — Тер. арх., 1983, № 2, с. 18—21.
- Фарбер Н. А., Кетиладзе Е. С., Камилов Ф. Х. и др. Левамизол в терапии вирусного гепатита В. — Тер. арх., 1983, № 9, с. 121—125.
- Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А. Иммунологическая толерантность. — М.: Медицина, 1978. — 312 с.
- Фрейдлин Н. С. Система мононуклеарных фагоцитов. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
- Царегородцева Т. М., Зотина М. М., Пономоренко А. М. Количественное содержание и биологические свойства иммуноглобулинов при хронических заболеваниях печени. — В кн.: Вопросы иммунологии при заболеваниях органов пищеварения: Сб. тр. ЦНИИ гастроэнтерологии М., 1983, с. 17—21.
- Чернин В. В., Сергеев С. А. Иммунологические аспекты язвенной болезни. — Тер. арх., 1981, № 11, т. 53, с. 63—65.
- Чернохвостова Е. В., Баталова Т. Н., Андреева Н. Е., Антипова Л. Г. Иммунологическое исследование сыворотки в диагностике болезни м-цепей. — Журн. микробиол., 1977, № 2, с. 42.
- Шмелева Т. К. Спонтанное розеткообразование у больных с хроническими заболеваниями печени. — Лаб. дело., 1982, № 10, с. 616—617.
- Abe T., Morimoto T., Homma M. et al. Functional differences of anti-T-cell antibody in patients with ulcerative colitis — Scand. J. Immunol., 1983, vol. 18, N 6, p. 521—530.
- Actis G., Mieli-Vergani G., Portmann B. et al. Lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in alcoholic liver disease. — Liver, 1983, vol. 3, N 1, p. 8—12.



- Alagille D.*  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency.—*Hepatology*, 1983, vol. 4, N. 4, Suppl. p. 11—14.
- Alberti A., Trimolada F., Realdi G.* et al. Virus replication and liver disease in chronic hepatitis B virus infection.—*Dig. Dis. Sci.*, 1983, vol. 28, N 11, p. 962—966.
- Allen P. M., Unanue E. R.* Antigen processing and presentation by macrophages.—*Amer. J. Anat.*, 1984, vol. 170, N 3, p. 483—490.
- Altin M., Eddleston A. L., Williams R.* et al. Neutrophil adherence in chronic liver disease and fulminant hepatic failure.—*Gut*, 1983, vol. 24, N 8, p. 746—750.
- Amoroco P., Vergani D., Wojcicka B.* et al. Identification of biliary antigens in circulating immune complexes in primary biliary cirrhosis.—*Clin exp. Immunol.*; 1980, vol. 42, N 1, p. 95—98.
- Anthony R. S., MacSween R. N.* Liver membrane antibodies in alcoholic liver disease. Antibodies to ethanol-altered hepatocytes.—*J. Clin. Path.*, 1983, vol. 36, N 11, p. 1302—1308.
- Auer I., Roder A.* Immune status in Crohn's disease.—*J. Gastroent.*, 1984, vol. 86, N 6, p. 1513—1543.
- Auer I., Roder A., Wensinck F.* et al. Selected bacterial antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis.—*Scand. J. Gastroent.*, 1983, vol. 18, N 2, p. 267—271.
- Beeken W. L., Gundel R. M.* Comparative studies mononuclear phagocyte function in patients with Crohn's disease and colon neoplasms.—*Gut*, 1983, vol. 24, N 11, p. 1034—1040.
- Bell H.*  $\alpha$ -fetoprotein and carcinoembryonic antigen in patients with primary liver carcinoma, metastatic liver disease, and alcoholic liver disease.—*Scand. J. Gastroent.*, 1982, vol. 17, N 7, p. 897—903.
- Bell H., Hordhagen R., Orjasaeter H.* Association between HLA—B40 and acute alcoholic hepatitis with cirrhosis and the lack of relation between carcinoembryonic antigen and HLA antigens in alcoholic liver disease.—*Scand. J. Gastroent.*, 1983, vol. 18, N 2, p. 267—271.
- Bene M., Faure G., Duheille J.* Les immunoglobulines A.—*Concours med.*, 1984, vol. 106, N 27, p. 2541—2547.
- Berg P.* Klinik und immunologie der autoimmunem chronisch aktiven hepatitis und der primar-biliaren Zirrose.—*Immunit. infekt.*, 1982, Bd 10, N 1, S. 3—14.
- Berg P. A., Sayers T. J.* Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis.—*Clin. exp Immunol.*, 1982, vol. 50, N 2, p. 267—274.
- Bernstein R. M., Callender M., Neuberger M. I.* et al. Anticentromere antibody in primary biliary cirrhosis.—*Ann. Rheum. Dis.*, 1982, vol. 41, N 6, p. 612—614.
- Bernstein R. M., Neuberger M. J., Williams R.* et al. Diversity of auto-antibodies in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis.—*Clin. exp Immunol.*, 1984, vol. 55, N 3, p. 553—560.
- Bertrams J., Reis H., Korsten S.* et al. HLA association of Crohn's disease with BW44, CW5, DR7.—*Immunobiology*, 1982 vol. 162, N 4—5, p. 327.
- Bhan A.* Alterations of T-cells subsets in primary biliary cirrhosis.—*Clin. exp. Immunol.*, 1982, vol. 47, N 2, p. 351—358.
- Bienenstock J.* Das Netz von Immuneffektorzellen in Magen-Darm-Trakt.—*Allergologie*, 1984, Bd 7, N 7, S. 253—257.
- Bienenstock J., Befus S.* Some thoughts on the biologic role of immunoglobulin A.—*Gastroenterology*, 1983, vol. 84, N 1, p. 178—185.
- Blaker E., Schafer X. H.* Immunopathology of ulcerative colitis and Crohn's disease, nonsurgical therapeutic considerations.—*Eur. J. Pediat.*, 1982, vol. 139, N 3, 162—164.



- Bloch K. J., Franklin E. Plasma cell dyscrasias and cryoglobulins.—*J.A.M.A.*, 1982, vol. 248, N 20, p. 2670—2676.
- Bodenheimer H. C., Schaffner F., Warnik R. Primary biliary cirrhosis and the immune system.—*Amer. J. Gastroent.*, 1979, vol. 72, N 3, p. 285—296.
- Borel J. F. From nonspecific to specific immunosuppression.—*Springer Sem. Immunopath.*, 1984, vol. 7, N 1, p. 19—24.
- Brandtzaeg P. Immunopathology of the intestinal lesion in Crohn's disease.—*Z. Gastroent.*, 1979, Bd 17, Suppl., p. 77—82.
- Brecht C., Trepo C. Hepatitis B core antigen in hepatocytes of a patients with chronic active hepatitis.—*Dig. Dis. Sci.*, 1980, vol. 25, N 8, p. 593—596.
- Bron B., Kubski D., Widmann J. I. Increased frequency of DR3 antigen in alcoholic hepatitis and cirrhosis.—*Hepato-Gastroenterology*, 1982, vol. 29, N 5, p. 183—186.
- Brown S. E., Howard C. R., Steward M. W. et al. Hepatitis B surface antigen containing immune complexes occur in seronegative hepatocellular carcinoms patients.—*Clin. exp. Immunol.*, 1984, vol. 55, N 2, p. 355—259.
- Brown T. A., Russel M. W. Elimination of intestinally absorber antigen into the bile by IgA.—*Immunology*, 1984, vol. 132, N 2, p. 780—782.
- Brown T. A., Bankhurst A. D., Strickland R. G. Natural killer cell function and lymphocyte subpopulation profiles in inflammatory bowel disease.—*J. Clin. lab. Immunol.*, 1983, vol. 11, N 3, p. 113—117.
- Brown W. R. Relationship between immunoglobulins and the intestinal epithelium.—*Gastroenterology*, 1978, vol. 75, N 1, p. 120—138.
- Bukowski J. F., Woda B. A., Habu S. et al. Natural killer cell depletion enhances virus synthesis and virus-induced hepatitis in vivo.—*J. Immunol.*, 1983, vol. 131, N 3, p. 1531—1538.
- Burrai I., Federico G. Serum alpha-fetoprotein and cellular immunity in patients with viral hepatitis.—*Acta med. romana*, 1981, vol. 19, N 2, p. 171—175.
- Busch R. K., Reddy R. C. Liver antigens detected by liver antinucleolar antibodies.—*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1979, vol. 60, N 2, p. 185—191.
- Calvert J. E., Kom M. F., Cooper M. D. et al. Differentiation of B lineage cell from liver of neonatal mice.—*J. Immunol.*, 1983, vol. 131, N 4, p. 1693—1697.
- Carella G., Bach M. A. Regulatory T cell-subset imbalance in chronic active hepatitis.—*J. Clin. Immunol.*, 1984, vol. 2, N 2, p. 93—100.
- Cesario T. C. The clinical implication of human interferon.—*Med. Clin. N. Amer.*, 1983, vol. 67 N 5, p. 1147—1162.
- Chandy K. G., Hübscher S. G., Elias E. et al. Dual role of the liver in regulating circulating polymeric IgA in man: studies on patients with liver disease.—*Clin. exp Immunol.*, 1983, vol. 52, N 1, p. 207—218.
- Chapman R. W., Varghese Z., Gaul R. et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8.—*Gut*, 1983, vol. 24, N 1, p. 38.
- Chen D. S., Sung J. L., Lai M. Y. Hepatitis Be antigen and antibody in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma.—*Hepato-gastroenterology*, 1981, vol. 28, N 6, p. 288—291.
- Colucci G., Colombo M., Paronetto F. In situ characterization by monoclonal antibodies of the mononuclear cell infiltrate in chronic active hepatitis.—*Gastroenterology*, 1983, vol. 85, N 5, p. 1138—1145.
- Conde J., Gonzalez C. Las crioglobulinemias. *Gac. med. Bilbao*, 1983, vil. 80, N 10, p. 603—615.
- Cooke A., Ludyard P., Roitt J. Mechanisms of autoimmunity: a role cross-reactivity idiotypes.—*Immunol. Today*, 1983, vol. 4, N 6, p. 170.



- Cooper M. D., Buckley R. H. Developmental immunology and the immunodeficiency diseases.—*J.A.M.A.*, 1982, vol. 248, N 20, p. 2658—2669.
- Corazza G. R., Frazzoni M., Gasbarrini G. et al. Jejunal intraepithelial lymphocytes in coeliac disease.—*Gut*, 1984 vol. 25, N 2, p. 158—163.
- Crowe J., Williams R. Azathioprine in primary biliary cirrhosis.—*Gastroenterology*, 1980, vol. 78, N 5, p. 1005—1010.
- Culp K. S., Fleming C. R., Duffy I. et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis.—*Mayo clin. Proc.*, 1982, vol. 57, N 5—6, p. 356—370.
- Dalmasso A. P. The complement system.—*Surv. Immunol. Res.*, 1983, vol. 2, N 3, p. 258—260.
- Dart G. C., Kaldor J. The incidence of liver specific antigens in liver disease.—*Pathology*, 1981, vol. 13, N 3, p. 579—586.
- Das Kiron M., Dubin R., Nagai T. Isolation and characterization of colonic tissue-bound antibodies from patients with idiopathic ulcerative colitis.—*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1978, vol. 75, N 9, p. 4528—4532.
- Davis G., Hoofnagle J., Waggoner J. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection.—*Gastroenterology*, 1984, vol. 86, N 2, p. 230—235.
- Delacroix D. L. Revent concepts on the tissue origin, role and fate of human plasma IgA.—*Acta clin. belg.*, 1983, vol. 38, N 4, p. 211.
- Delacroix D. L., Jonard P., Drive C. et al. Serum IgM-bound secretory component (S IgM) in liver diseases: comparative molecular state of the secretory component in serum and bile.—*J. Immunol.*, 1982, vol. 129, N 1, p. 133—138.
- Delacroix D. L., Elkon K. B., Geubel A. U. et al. Changes in size, subclass, and metabolic properties of serum immunoglobulin A in liver diseases and in other diseases with high serum Immunoglobulin A.—*J. clin. Invest.*, 1983, vol. 71, N 2, p. 358—361.
- Dienes H., Grun M., Hess G. et al. Simultaneous infection with non-A, non-B, and B viruses in a patient exhibiting different histologic patterns of acute hepatitis.—*Liver*, 1983, vol. 3, N 6, p. 385—391.
- Dienstag J. Hepatitis B as an immune complexes disease.—*Sem. Liver Dis.*, 1981, vol. 1, N 1, p. 45—47.
- Dierich M. P., Schulz Th. Physiological and pathological effects of activated complement.—*Haematologia*, 1984, vol. 17, N 1, p. 3—16.
- Dixon F., Thedilopoulos A. Evaluation immunologiques en clinique.—*Triangle*, 1982, vol. 22, N 1, p. 19—34.
- Doe W. F. An overview of intestinal immunity and malabsorption.—*Amer. J. Med.*, 1979, vol. 67, N 6, p. 1077—1084.
- Dougherty G., McBride W. Macrophage heterogeneity.—*J. Clin. Lab. Immunol.*, 1984, vol. 14, N 1, p. 1—11.
- Dronfield M. W., Campbell A. C., Toghill P. S. et al. Neutrophil function in chronic liver disease.—*Clin. exp. Immunol.*, 1981, vol. 45, N 1, p. 81—89.
- Duprey F., Lemaire M., Delpech H. et al. Quantitation and antibody activity of polymeric and monomeric serum IgA in coeliac disease.—*Gut*, 1983, vol. 24, N 10, p. A993—A994.
- Eddleston A. L., Davis M. Histocompatibility antigens in alcoholic liver disease.—*Brit. med. Bull.*, 1982, vol. 38, N 1, p. 13—16.
- Edgington Th., Mackay J. Issues in immunologically-mediated hepatic injury.—*Med. J. Austr.*, 1981, vol. 2, N 11, p. 606.
- Eggink H., Houthoff H., Huitema S. et al. Cellular and humoral immu-



- ne reaction in chronic active liver disease.—*Clin. exp. Immunol.*, 1982, vol. 50, N 1, p. 17—24.
- Elster X., Kolb G., Bochar F.* Allergologische Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa.—*Leber, Magen, Darm.*, 1979, Bd 9, N 6, S. 289—293.
- Erb P.* What is immunoregulation.—*Agents and Actions*, 1984, vol. 15, N 1—2, p. 59—61.
- Faguet G., Smith L.* Gamma heavy chain disease.—*Blood*, 1977, vol. 49, N 4, p. 495—506.
- Fakunle Y., Thomas H., Sherlock S.* et al. Monomeric (7S) IgM in chronic liver disease.—*Clin Exp. Immunol.*, 1979, vol. 38, N 2, p. 204—210.
- Farthing M. J.* Treatment of chronic erosive gastritis with prednisolone.—*Gut*, 1981, vol. 22, N 9, p. 759—762.
- Fauchet R., Genetet B., Gosselin M.* et al. HLA antigen in chronic alcoholic pancreatitis.—*Tis. Antigen*, 1979, vol. 13, N 2, p. 163—166.
- Faymeek K., Doniach D., Baum H.* Mitochondrial antibodies in chronic liver diseases and connective tissue disorders: further characterization of the autoantigens.—*Clin. Exp. Immunol.*, 1980, vol. 41, p. 43—54.
- Ferrau O., Freny M., Affello A.* et al. Lymphocyte populations in peripheral blood and in liver biopsy specimens from patients with acute and chronic hepatitis.—*Hepato-Gastroenterology*, 1981, vol. 28, N 2, p. 84—86.
- Fiasse R., Lurhuma A., Masson P.* et al. The clinical significance of circulating immune complexes in Crohn's disease.—*Acta gastroent. belg.*, 1978, vol 41 p. 319.
- Fischer D., Paraf A.* L'hypergammaglobulinémie des cirrhoses.—*Gastroent. clin. Biol.*, 1980, vol. 4, N 6, p. 474—485.
- Foster P. N., Bowen M., Howdle P. D.* et al. Lou fibronectin in portal hypertension.—*Digestion*, 1983, vol. 28, N 2, p. 122—124.
- Franco D., Vuitton D.* L'immunité au cours de la cirrhose alcoolique.—*Gastroent. clin. Biol.*, 1983, vol. 7, N 12, p. 981—988.
- Frazer J. H., Kronborg I. J., Mackay I. R.* Antibodies to liver membrane antigens in chronic active hepatitis (CAH).—*Clin. exp. Immunol.*, 1983, vol. 54, N 1, p. 213—218.
- Frommel D., Trepo C.* Complexes immune et hépatopathies.—*Gastroent. clin. Biol.*, 1983, vol. 7, N 1, p. 67—70.
- Fujita K., Naito S., Okabe N.* Immunological studies in Crohn's disease.—*J. Clin. lab. Immunol.*, 1984, vol. 14, N 2, p. 99—100.
- Genbel A. P.* Cirrhose biliaire primitive.—*Acta gastroent. belg.*, 1979, vol. 42, N 9—10, p. 390—402.
- Gerber M.* Antibodies to ribosomes in chronic active hepatitis.—*Gastroenterology*, 1979, vol. 76, N 1, p. 139—143.
- Ginsti G., Sagnelli E., Ruggiero G.* et al. Immunosuppressive therapy in chronic active hepatitis.—*Hepato-Gastroenterology*, 1984, vol. 31, N 1, p. 24—29.
- Gluud C., Jans H.* Circulating immune complexes and complement concentration in patients with alcoholic liver disease.—*J. Clin. Path.*, 1982, vol. 35, N 4, p. 380—384.
- Gluud C., Tage-Jensen U.* Autoantibodies and Immunoglobulins in alcoholic steatosis and cirrhosis.—*Acta Med. Scand.*, 1983, vol. 214, N 1, p. 61—66.
- Gmelin K., Theilmann L., Hasche G.* et al. Anti-HBe IgM bei akuter und chronischer hepatitis-B-virus-infektion.—*Klin. Wschr.*, 1984, Bd 62, N 17, S. 837—842.



- Greenstein A., Panvelliwala D. K., Katz L. B. et al. Tissue carcinoembryonic antigen dysplasia and disease duration in colonic inflammatory bowel disease.—*Amer. J. Gastroent.*, 1982, vol. 77, N 4, p. 212.
- Garnmet F. HLA and disease.—*Clin. Immunol. Rev.*, 1983, vol. 2, N 1, p. 123—155.
- Hamburger J. Lymphokines et monokines.—*Ann. méd. Interne*, 1980, vol. 131, N 2, p. 67—70.
- Hanson M. R., Polesky H. E. Radioimmunoassay and enzyme immunoassay methods for detecting viral hepatitis markers.—*Amer. J. Clin. Path.*, 1983, vol. 80, N 4, Suppl., p. 611—615.
- Heatley R., James P. Eosinophils in the rectal Mucosa.—*Gut*, 1979, vol. 20, N 9, p. 787—791.
- Hegarty J. E., Aria R. T., Eddleston A. L., Williams R. Controlled trial of a thymic hormone extract (thymostimulin) in «autoimmune» chronic active hepatitis.—*Gut*, 1984, vol. 25, N 3, p. 279—284.
- Heil M. F., Garvey J. S. Accessory function of aging Kupffer cells with different lymphocyte populations.—*J. Reticuloendothel. Soc.*, 1982, vol. 32, N 4, p. 287—296.
- Hibi T., Aiso S., Ishikama M. et al. Circulating antibodies to the surface antigens on colon epithelial cells in ulcerative colitis.—*Clin. exp. Immunol.*, 1983, vol. 54, N 1 p. 163—168.
- Hoges J. R., Wright R. Normal immune responses in the gut and liver.—*Clin. Sci.*, 1982, vol. 63, N 4, p. 339—347.
- Hoefs J., Renner I., Redeker A. et al. Hepatitis B surface antigen in pancreatic and biliary secretions.—*Gastroenterology*, 1980, vol. 79, N 2, p. 191—194.
- Homberg J. C., Stelly N. J., Andre J. C. et al. A new antimitochondrial antibody (anti-M6) in imiproniazid-induced hepatitis.—*Clin. exp. Immunol.*, 1982, vol. 47, N 1, p. 93—102.
- Holdstock G. 9., Fisher J. A., Hamblin T. J. et al. Peasmapheresis in Crohn's disease.—*Digestion*, 1979, vol. 19, N 3, p. 197—201.
- Homma T., Oguchi H., Kawa S. et al. Serum pancreatic oncofetal antigen: Its clinical usefulness for screening pancreatic cancer in combination with tests for other tumor markers.—*Gastroent. jap.*, 1983, vol. 18, N 5, p. 487—491.
- Hooffnagle J. H., Schafer D. F., Popper H. et al. Randomized controlled trial of adenine arabinoside monophosphate for chronic type B hepatitis.—*Gastroenterology*, 1984, vol. 86, N 1, 150—152.
- Hotta R., Kurki J., Kakumu S. Loss of suppressor T cell function and circulating immune complexes in chronic active liver diseases.—*Clin. exp. Immunol.*, 1981, vol. 46, N 2, p. 375—381.
- Husband A., Dankley M. L. Induction and delivery of mucosal immune responses.—*J. Dent. Res.*, 1984, vol. 63, N 3, p. 465—469.
- Husby G., Blomhoff J. P., Elgio K. et al. Immunohistochemical characterization of hepatic tissue lymphocyte subpopulations in liver disease.—*Scand. J. Gastroent.*, 1982, vol. 17, N 7, p. 855—860.
- Ibrahim A. B., Perkins H. A. Immune response to hepatitis B surface antigen.—*Infect. and Immun.*, 1975, vol. 11, N 1, p. 137—141.
- Ilfeld D., Thodor E., Delpre G. In vitro correction of a deficiency of A-induced suppressor cell function in primary biliary cirrhosis by a pharmacological concentration of colchicin.—*Clin. exp. Immunol.*, 1984, vol. 57, N 2, p. 438—442.
- Izumi N., Hasumura Y., Takeuchi J. Lymphocyte cytotoxicity for autologous human hepatocytes in alcoholic liver disease.—*Clin. exp. Immunol.*, 1983, vol. 54, N 1, p. 219—224.
- Jarrett E. E., Haig D. M. Mucose mast cells in vivo and in vitro.—



- Immunol. Today, 1984, vol. 5, N 4, p. 115—119.
- Jones E., Frank M. Primary biliary cirrhosis and the Complement system.—Ann. interne Méd., 1979, vol. 90, N 1, p. 72—84.
- Kato Y., Kumagai M., Kobayashi K. et al. Histocompatibility antigens in primary biliary cirrhosis.—Amer. J. Gastroent., 1982, vol. 77, N 5, p. 212—213.
- Kato Y., Nakagawa H., Kobayashi K. et al. Interferon production by peripheral lymphocytes in HBsAG—positive liver diseases.—Hepatology, 1982, vol. 2, N 6, p. 789—791.
- Katz D. R. Immunosuppression as a physiological homeostatic mechanism.—Immunol. Today, 1984, vol. 5, N 4, p. 96—97.
- Kaufmann R., Hoefs J., Quismorio F. Immune complexes in the portal and systemic circulation of patients with alcoholic liver disease.—Clin. Immunol. Immunopath., 1982, vol. 22, N 1, p. 44—54.
- Kawanishi H., MacDermott R. P. K-cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in chronic active liver disease.—Gastroenterology, 1979, vol. 76, N 1, p. 151—158.
- Kirk A. P., Jain S., Thomas H. et al. Efficacité de la corticothérapie prolongée au cours des hépatites chroniques actives «autoimmunes».—Concours méd., 1982, vol. 104, N 23, Suppl. 24.
- Kluge F., Hoppe-Seyler P., Gerok W. Immunogenetische Befunde bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und glutensensitiver Enteropathie.—Z. Gastroent., 1984, Bd 22, N 6, S. 277—284.
- Kohler P., Brown W. Immunologie aspects of hepatic and gastrointestinal tract disease.—J.A.M.A., 1982, vol. 248, N 20, p. 2704—2709.
- Kolb E. Neuere immunobiochemische Erkenntnisse zur Funktion des Immunsystems in der Schleimhaut des Magen-Darm kanals.—Z. ges. inn. Med., 1983, Bd 38, N 13, S. 337—344.
- Korelitz B. I. Die immunsuppressive Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa.—Colo-proctology, 1981, vol. 3, N 2, p. 112—114.
- Kraft S. C. The liver as an «Ig A pump».—Gastroenterology, 1981, vol. 80, N 3, p. 623—624.
- Krc J., Benysek L. Crohnoov choroby a stav fagocytární aktivity neutrofilních leukocytů.—Čsl. Gastroent., Vyz., 1983, vol. 37, N 6/7, p. 373—378.
- Kurki R., Miettinen A. Different types of smooth muscle antibodies in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis: Their diagnostic and prognostic significance.—Gut, 1980, vol. 21, N 10, p. 878—884.
- Kurki P., Gripenberg M., Teppo A.-M., Salaspurg M. Profiles of anti-nuclear antibodies in chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis and alcoholic liver disease.—Liver, 1984, vol. 4, N 2, p. 134—138.
- Laffi G., Pinzani M., Gentilini P. The possible role of prostaglandins in renal impairment in patients with chronic liver disease.—Ital. J. Gastroent., 1983, vol. 15, N 4, p. 256—258.
- Lemm G., Warnatz H. Studies of immunoregulatory mechanisms in acute and chronic hepatitis B.—Clin. exp. Immunol., 1983, vol. 52, N 2, p. 250—258.
- Lendrum R., Walker G. Serum antibodies in human pancreatic disease.—Gut, 1975, vol. 16, N 5, p. 365—371.
- Lenkei R., Buligescu L., Belascu I. et al. Anti-albumin antibodies in chronic liver diseases: diagnostic significance of these antibodies in patients with conventional or immunosuppressive therapy.—Clin. exp. Immunol., 1981, vol. 43, N 2, p. 381—389.
- Lenzi M., Bianchi F. B., Cassani F. et al. Liver cell surface expression



- of the antigen reacting with liver-kidney microsomal antibody.—  
Clin. exp. Immunol., 1984, vol. 55, N 1, p. 36—40.
- Levo C., Shalit M.* Serum IgE levels in patients with liver disease.—  
Ann. Allergy, 1981, vol. 47, N 6, p. 456—459.
- Lindgren S.* IgM in primary biliary cirrhosis. Physicochemical and  
complement activating properties.—J. Lab. Clin. Med., 1982, vol. 99,  
N 5, p. 636—645.
- Lorenz P. R.* The liver as a Barrier Against Antigens in viral hepatitis  
infection.—Naturwissenschaften, 1978, Bd 65, N 12, S. 662—664.
- McFarlane I. G., Williams R., Eddleston A. et al.* Leukocyte migration  
inhibition in response to biliary antigens in primary biliary cirrho-  
sis, sclerosing cholangitis, and other chronic liver diseases.—  
Gastroenterology, 1979, vol. 76, N 6, p. 1333—1340.
- McFarlane I. G., McFarlane B. M., Haines A. J. et al.* Relationship bet-  
ween primary biliary cirrhosis and chronic graft versus host disea-  
se: investigation of histocompatibility (HLA) antigenic determinants  
in biliary tract antigens.—Clin. Sci., 1983, vol. 64, N 1, p. 113—116.
- Magnius L. O.* Characterization of a new antigen-antibody system asso-  
ciated with hepatitis B.—Clin. exp. Immunol., 1975, vol. 20, N 2,  
p. 209.
- Maini R. N.* The clinical and pathogenetic significance of rheumatoid  
factors.—Austr. N. Z. J. Med., 1978, vol. 8, Suppl., p. 51—55.
- Marsh M. H.* Studies of intestinal lymphoid tissue.—J. Clin. Path., 1982,  
vol. 35, N 5, p. 517—525.
- Martin D., Vroon D., Naspallah S.* Value of serum immunoglobulins in  
the diagnosis of liver disease.—Liver, 1984, vol. 4, N 3, p. 214—218.
- Matcoff D., Kaplan M.* D-penicillamine-induced Goodpasture's like  
syndrome in primary biliary cirrhosis.—Gastroenterology, 1980, vol.  
78, N 5, Pt. 1, p. 1046—1049.
- Meliconi R., Stefani G., Amoroso R. et al.* Antibodies against human  
liver-specific protein in acute and chronic viral hepatitis A, B, no  
A- no B.—Clin. exp. Immunol., 1981, vol. 46, N 2, p. 382—390.
- Metcalf D. D.* Food hypersensitivity.—J. Allergy clin. Immunol., 1984,  
vol. 73, N 6, p. 749—762.
- Miescher P. A., Beris Ph.* Immunosuppressive therapy in the treatment  
of autoimmune diseases.—Springer Sem. Immunopath. 1984, vol. 7, N 1,  
p. 69—90.
- Miller K., Sepersky R., Brown K. M. et al.* Genetic abnormalities of  
immunoregulation in primary biliary cirrhosis.—Amer. J. Med., 1983,  
vol. 75, N 1, p. 75—80.
- Mills P. R., Watkinson G., MacSween R. N. et al.* Hepatitis Bs anti-  
body in alcoholic cirrhosis.—J. Clin. Path., 1979, vol. 32, N 8,  
p. 778—782.
- Mondelli M., Eddleston A. L.* Lymphocyte cytotoxicity for autologous  
hepatocytes.—Gut, 1984, vol. 25, N 2, p. 109—113.
- Mondelli M., Alberti A., Pontisso P. et al.* Hepatitis B core (HBcAg)  
and e (HBeAg) antigens in the liver detected by immunofluorescence  
with monoclonal antibodies.—Gut, 1983, vol. 24, N 10, p. A995.
- Montano L., Miescher G. C., Goodall A. H. et al.* Hepatitis B virus and  
HLA antigen display in the liver during chronic hepatitis B virus  
infection.—Hepatology, 1982, vol. 2, N 5, p. 557—561.
- Morrison L., Brown J., Whaley K.* Complement levels in serum and  
bile in patients with extra-hepatic biliary tract obstruction.—  
J. Clin. lab. Immunol., 1984, vol. 13, N 2, p. 71—74.
- Murdoch D. L.* Immunoglobulin E in non-specific proctitis and ulcerati-  
ve colitis studies with a monoclonal antibody.—Digestion, 1982,



- vol. 25, N 3, p. 201—204.
- Muting D., Winter G., Fischer R. et al. Treatment of chronic active hepatitis.—Hepato-Gastroenterology, 1984, vol. 31, N 1, p. 17—23.
- Nagai T., Das Kiron M. Detection of colonic antigen (s) in tissues from ulcerative colitis.—Gastroenterology, 1981, vol. 81, N 3, p. 463—470.
- Magura H., Tsutsumi Y., Hasegawa H. et al. IgA plasma cells in biliary mucosa.—Clinexp. Immunol., 1983, vol. 54, N 3, p. 671—680.
- Nakamura T., Morisane T., Watanabe T. et al. Decreased natural killer activity in patients with liver cirrhosis.—Int. J. Cancer, 1983, vol. 32, N 5, p. 573—575.
- Nielsen H. Granulocyte specific antinuclear antibodies in ulcerative colitis.—Acta path., microbiol. et immunol. scand. 1983, vol. 91, N 1, p. 23—26.
- Nikbin B., Banisadre M., Ala F. et al. HLA AW19, B12 in immunoproliferative small intestinal disease.—Gut, 1979, vol. 20, N 3, p. 226—228.
- Ninnermann J. L. Prostaglandins and immunity.—Immunol. Today, 1984, vol. 4, N 6, p. 173—175.
- Nossal G. J. Cellular mechanisms of immunologic tolerance.—Ann. Rev. Immunol., 1983, vol. 1, p. 33—62.
- Nossal G. J. The double cascade of Lymphoid proliferation.—Amer. J. Anat., 1984, vol. 170, N 3, p. 253—259.
- Nydegger U. E. Immunoglobulines: de leur fonction a leur utilisation therapeutique.—Presse méd., 1983, vol. 12, N 41, p. 2551—2553.
- Okumura N., Kameko M. System of serum complements of liver disease.—Jap. J. Med. Technol., 1984, vol. 33, N 5, p. 780—821.
- Onji M. Leukocyte adherence inhibition assay for immunodiagnosis of hepatocellular carcinoma.—Gastroent., jap., 1984, vol. 19, N 4, p. 3841—3846.
- Otto H., Gebbers J., Laissue J. et al. Zur funktionellen bedeutung des intestinalen immunsystems.—Z. Gastroent., 1982, Bd 20, N 3, S. 245—256.
- Parlier H., Darnis F. Relation entre la gammopathie monoclonale et les affections hepato-biliares.—Nouv. Presse méd., 1982, vol. 11, N 52, p. 3841—3846.
- Pastore G., Schens F., Angarano G. et al. Circulating immune complexes in HBsAg-positive and HBsAg-negative chronic liver diseases.—Res. clin. lab., 1984, vol. 14, N 1, p. 29—35.
- Patterson R., Norman P., Van Metre T. Immunotherapy-immunomodulation.—J.A.M.A., 1982, vol. 248, N 20, p. 2759—2772.
- Pelletier G., Briantais M., Buffet C. et al. Serum and intestinal secretory IgA in alcoholic cirrhosis of liver.—Gut, 1982, vol. 23, N 6, p. 475—480.
- Peniner E. Immune complexes in primary biliary cirrhosis contain mitochondrial antigens.—Clin. Immunol. Immunopath., 1982, vol. 22, N 3, p. 394.
- Pierce N. Intestinal antibodies.—J. infect. Dis., 1978, vol. 137, N 5, p. 661—662.
- Pirovino M., Heer M., Schmidt M. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection. Analysis of 75 cases from switzerland.—Liver, 1983, vol. 3, N 6, p. 398—402.
- Polanco A. I., Estebban M. M. Aspectos inmunologicos de la enfermedad celiaca.—Acta pediat. esp., 1983, vol. 41, N 7, p. 268—270.
- Popper H., Paronetto F. Problems in the immunology of hepatic disease.—Hepato-Gastroenterology, 1984, vol. 31, N 1, p. 1—6.



- Poralla T., Hüntteroth T., Meyer zum Büschenfelde K.-H.* Cellular cytotoxicity against autologous hepatocytes in acute and chronic non-A, non-B hepatitis.—*Gut*, 1984, vol. 25, N 2, p. 114—120.
- Procopowicz D., Wasilewski J.* Dysproteinemia i aktywnosc lizozymu w surowicy krwi chorych z wrzodziejacym zapaleniem jelita grubego.—*Przegl. Lek.*, 1983, vol. 40, N 20, p. 739—742.
- Ramadori G., Lenzi M., Meyer zum Büschenfelde K.* Binding properties of mechanically and enzymatically isolated hepatocytes for IgG and C3.—*Liver*, 1983, vol. 3, N 6, p. 358—368.
- Ramadori G., Burger R., Meyer zum Büschenfelde K.* Quantitative determination of complement components produced by purified hepatocytes.—*Clin. exp. Immunol.*, 1984, vol. 55, N 1, p. 189—196.
- Rand K. H., Jacobson D. G., Contrell C. et al.* Antibodies to herpes simplex type I in patients with active duodenal ulcer.—*Arch. Intern. Med.*, 1983, vol. 143, N 10, p. 1917—1920.
- Richer G., Viallet A.* Mitochondrial antibodies in extrahepatic biliary obstruction.—*Amer. J. dig. Dis.*, 1974, vol. 19, N 8, p. 740—744.
- Rüson K., Diedrichsen H.* Demonstration of organ-nonspecific antigens in liver specific protein.—*Gastroenterology*, 1983, vol. 85, N 6, p. 1271—1276.
- Rippey J.* Tests for rheumatoid factor.—*Lab. Med.*, 1979, vol. 10, N 2, p. 97—100.
- Romeo F.* Contraindication of prednisolone treatment in chronic active type-B hepatitis of moderate severity.—*Ital. J. Gastroent.*, 1982, vol. 14, N 4, p. 220—224.
- Rosenkrans P. C., Meijer C. J., van der Wal A. M. et al.* Allergic proctitis, a clinical and immunopathological entity.—*Gut*, 1980, vol. 21, N 12, p. 1017—1023.
- Rotter J. I., Rimoin D. L., Gursky J. et al.* HLA-B5 associated with Duodenal ulcer.—*Gastroenterology*, 1977, vol. 73, n 3, p. 438—440.
- Rucheton M., Serrou B.* Human autologous rosettes: markers and functions.—*Cell. Immunol.*, 1981, vol. 64, N 2, p. 312—323.
- Russo R., Cosentino S., Mughini M. et al.* Gli anticorpi antinucleo (ANA) nell'epatite virale HBsAg positive.—*G. med. pneumon.*, 1980, vol. 29, N 3, p. 199—205.
- Sagnelli E., Felaco F. M., Triolo G. et al.* Circulating complement fixing immune complexes in chronic hepatitis. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1983, vol. 12, N 1, p. 11—15.
- Scaroni C., Cancellieri V., Verne S. et al.* Cell-mediated immunity to HBcAg and HBsAg in patients with chronic hepatitis.—*J. Clin. Lab. Immunol.*, 1981, vol. 6, N 1, p. 45—50.
- Schalm S. W.* Treatment of chronic active hepatitis.—*Liver*, 1982, vol. 2, N 2, p. 69—76.
- Schlicht I., Gadow I., Ortans H. et al.* Deficiency of antibody formation to HBsAg in the Pathogenesis of chronic hepatitis and cirrhosis? — *Acta hepato-gastroent.*, 1979, Bd 26, N 6, S. 450—456.
- Schorter R., McGill D., Bahn R. C.* Cytotoxicity of mononuclear cells for autologous colonic epithelial cells in colonic diseases.—*Gastroenterology*, 1984, vol. 86, N 1, p. 13—22.
- Schurman H. J., Zegers B. I.* Human immunoglobulin A.—*Neth. J. Med.*, 1980, vol. 23, N 3, p. 132—142.
- Schwartz R.* Twenty-five years of immunosuppression.—*Immunopathology*, 1984, vol. 7, N 1, p. 3—7.
- Scott B. B., Brandtzaeg P., Thorsby E. et al.* Immune response patterns in coeliac disease.—*Clin. exp. Immunol.*, 1984, vol. 57, N 1, p. 25—



- Seligmann M., Danon F., Preudhomme J. L. et al. Aspects immunologiques de la maladie des chaines alpha.—Acta gastro-enterol. belg., 1978, vol. 41, N 5—6, p. 264—271.
- Serafini U., Masala C. Diagnostic significance of gastric parietal cell antibodies.—Folia allerg., 1975, vol. 22, N 5, p. 450—457.
- Sherlock S. Viral hepatitis and cirrhosis.—Clin. Gastroent., 1975, vol. 4, N 2, p. 281—296.
- Si Lu Sheng, Whiteside T., Schade R. et al. Studies of lymphocyte subpopulations in the liver tissue and blood patients with chronic active hepatitis.—J. Clin. Immunol., 1983, vol. 3, N 4, p. 408—419.
- Silverstein A. History of immunology. Development of the concept of immunologic specificity.—Cell. Immunol., 1983, vol. 78, N 1, p. 174—190.
- Simon G. L., Lorbach S. L. Intestinal flora in health and disease.—Gastroenterology, 1983, vol. 86, N 1, p. 174—193.
- Simpson F. G., Bullen A. W., Robertson D. A. et al. HLA-B8 and cell-mediated immunity to gluten.—Gut, 1981, vol. 22, N 8, p. 633—636.
- Slaoni H., Andre C., Dechavanne M. et al. Immunofluorescence study of mucosal B lymphocytes in bile reflux gastritis.—Digestion, 1979, vol. 19, N 2, p. 131—133.
- Smolen J. S., Gangi A., Polterauer P. et al. HLA antigens in inflammatory bowel disease.—Gastroenterology, 1982, vol. 82, N 1, p. 34—38.
- Sodemann C.-J. Zirkulierende Immunkomplexe bei chronischen Hepatitis.—Med. Welt. (Stuttg.), 1981, Bd 32, N 3, S. 90—92.
- Sodemann C.-P., Rother M., Havemann K., Martini G. A. Lymphocyte proliferation to Phytohemagglutinin (PHA) in hepatitis B-antigen-positive and negative hepatitis.—Res. exp. Med., 1979, vol. 175, N 1, p. 95—107.
- Soto J. The pancreas and immunoglobulins. II. Immunoglobulin levels in the pancreatic secretions of patients with chronic pancreatitis.—Amer. J. Gastroent., 1977, vol. 67, N 6, p. 561—564.
- Staun-Olsen P., Bjorneboe M., Prytz H. et al. Escherichia coli antibodies in alcoholic liver disease.—Scand. J. Gastroent., 1983, vol. 18, N 7, p. 889—896.
- Stekens F. Reticulin antibodies in patients with coeliac disease and their relatives.—Gut, 1975, vol. 16, N 8, p. 599—602.
- Storch W. Immunohistologische Diagnostik von Leberkrankheiten.—Med. aktuell., 1982, Bd 8, N 12, S. 552—553.
- Strauss R., Ghishan F., Mitros F. et al. Inflammatory bowel disease and immunodeficiency disorders.—Gastroenterology, 1981, vol. 80, N 5, p. 1076—1077.
- Summerskill W. H. Clinical Features and prognosis of severe chronic active liver disease after corticosteroid-induced remission. Gastroenterology, 1980, vol. 78, N 3, p. 518—523.
- Sung J. L., Chen D. S., Lai M. Y. Hepatitis Be antigen and antibody in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma.—Hepato-Gastroenterology, 1981, vol. 28, N 6, p. 288—291.
- Swenson P., Escobar M. Failure of preexisting antibody against hepatitis B surface antigen to prevent subsequent hepatitis B infection.—J. clin. Microbiol., 1983, vol. 18, N 2, p. 305—309.
- Taal B., Bosch H. Monomeric (7S) IgM in primary biliary cirrhosis.—Scand. J. Gastroent., 1982, vol. 17, N 2, p. 173—175.
- Tanner A. R., Wright R. Macrophage activation chronic inflammation and gastrointestinal disease.—Gut, 1984, vol. 25, N 7, p. 760—783.
- Thomas H. C. Metabolism of the third component of complement in acute



- type B hepatitis, and HB<sub>s</sub> antigen positive and negative chronic active liver disease.—*Gastroenterology*, 1979, vol. 76, p. 673—679.
- Thomas H. C., Brown D., Epstein O. et al. T cell subsets in autoimmune and HBV-induced chronic liver disease.—*J. Clin. Immunol.*, 1982, vol. 2, N 3, p. 57—60.
- Toy J. L. Review the interferons.—*Clin. exp. Immunol.*, 1983, vol. 54, N 1, p. 1—13.
- Treder B. Anti-e and rheumatoid factor activity in hepatitis B.—*Lancet*, 1977, vol. 2, N 8024, p. 1262—1263.
- Tschaikowski K. L., Jorde W. Allergologiestik Diagnostik und Therapie des morbus Crohn und der Colitis ulcerosa.—*Leber, Magen, Darm.*, 1979, Bd 9, N 6, S. 294—298.
- Urquhart G. E., Dunkerley R. A. IgM antibody against hepatitis B core antigen.—*Brit. Med. J.*, 1983, vol. 287, N 6406, p. 1719.
- Valnes K., Brandtzaeg P., Stave R. Specific and nonspecific humoral defence factors in the epithelium of normal and inflamed gastric mucosa. Immunohistochemical localization of immunoglobulins, secretory component, lysozyme, and lactoferrin.—*Gastroenterology*, 1984, vol. 86, N 3, p. 402—412.
- Victorino R. M., Lucas M., Carneiro de Moura M. Assays for suppressor cell activity studying the suppression of lymphocyte proliferation in chronic active hepatitis.—*Liver* 1982, vol. 2, N 3, p. 260—265.
- Vogten A. J., Schuurman H. J. Liver antigens in liver diseases.—*Neth. J. Med.*, 1979, vol. 22, N 2, p. 51—55.
- Waldenstrom J. Gammopathies monoclonales benignes.—*J. Int. med.*, 1984, vol. 9, N 49, p. 13—16.
- Watanabe M. Induction of impaired activation of lymphocytes by suppressive factor in Crohn's disease patients.—*J. Clin. Lab. Immunol.*, 1984, vol. 14, N 1, p. 29—34.
- Weller J. V., Thomas H. C., Sherlock S. et al. Significance of delta antigen infection in chronic hepatitis B virus infection.—*Gut*, 1983, vol. 24, N 11, p. 1061—1063.
- Wiedmann K. H., Berg P. A. Autoimmun phenomene bei gastrointestinalen Erkrankungen und Leberkrankheiten.—*Therapiewoche*, 1981, Bd 31, N 40, S. 6419—16426.
- Woo M. L. Immunoglobulin D.—*Canad. J. Med. Technol.*, 1981, vol. 43, N 3, p. 132—137.
- Wright R. Normal immune responses in the gut and liver.—*Clin. Sci.*, 1982, vol. 63, N 4, p. 339—347.
- Yousif-Kadary A. G., Wyke R. J., Williams R. et al. Defect of serum attractant activity in different types of chronic liver disease.—*Gut*, 1984, vol. 25, N 1, p. 79—84.
- Zetterman R. K., Woltgen J. A. Suppressor cell activity in primary biliary cirrhosis.—*Dig. Dis. Sci.*, 1980, vol. 25, N 2, p. 104—107.



## IMMUNE SYSTEM AND DISEASES OF THE DIGESTIVE ORGANS

A. S. Loginov, T. M. Tsaregorodtseva and M. M. Zotina

USSR Academy of Medical Sciences.

Moscow, «Meditcina», 1986, 256 p., ill.

**Readership:** gastroenterologists, internists, immunologists, allergologists.

**The book:** deals with immunology and immunopathology of the gastrointestinal tract. Describes various types of immune reactions affecting tissues of the digestive organs. Particular attention is paid to immunodiagnosis and immunotherapy of digestive diseases. Among other subjects covered are: interaction of different links of the immune system, correlation between specific immunity and natural resistance, antigenic properties of gastrointestinal tissues, local immune reactions etc.

**Contents:** Immunocompetent cells of the lymphoid tissue and system of digestive organs. Immune reactions conditioned by B—lymphocytes. Factors of natural resistance. Local immune reactions of the gastrointestinal tract. Autoimmune reactions. States of immune deficiency and digestive organs. Antigen of viral hepatitis B and diseases of the liver. Carcinoembryonal antigens and digestive diseases. Genetic regulation of immune reactions. Role of immune reactions in pathogenesis of digestive diseases. Immunodiagnosis of digestive diseases. Immunotherapy of digestive diseases. References.

**The authors:** A. S. Loginov—Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences, Director of the Research Institute for Gastroenterology; T. M. Tsaregorodtseva, Doctor of Medical Sciences, and M. M. Zotina, Candidate of Medical Sciences, are staff—members at the same Institute.

Предис  
Глава  
система

Т  
Р  
Р  
Л  
Р  
Р  
Б

Глава  
И  
К  
П  
А  
А  
А  
И

Глава  
Ф  
И  
Б  
С  
О

Глава  
тракта  
Глава  
Глава  
ния  
Глава  
лечени  
Глава  
пищевар  
Глава  
лезнях



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава 1. Иммунокомпетентные клетки лимфоидной ткани и система органов пищеварения	7
Т-эффекторы, естественные клетки-киллеры	12
Розеткообразующая активность лимфоцитов	18
Реакция бластной трансформации лимфоцитов	21
Лимфокины	25
Реакция торможения миграции лейкоцитов	30
Роль Т-лимфоцитов в развитии и течении хронических болезней органов пищеварения	38
Глава 2. Иммунные реакции, опосредованные В-лимфоцитами	40
Иммуноглобулины	42
Криоглобулины	65
Парапротеины	70
Антигенные свойства тканей органов пищеварения	77
Антитела	83
Аутоантитела	89
Иммунные комплексы	105
Глава 3. Факторы естественной резистентности	116
Фагоцитоз	116
Изменение функциональных свойств фагоцитов при болезнях органов пищеварения	128
Система комплемента, лизоцим и интерферон при болезнях органов пищеварения	135
Глава 4. Местные иммунные реакции желудочно-кишечного тракта	147
Глава 5. Аутоиммунные реакции	153
Глава 6. Иммунодефицитные состояния и органы пищеварения	159
Глава 7. Система антигена вирусного гепатита В и болезни печени	169
Глава 8. Карциноэмбриональные антигены и болезни органов пищеварения	183
Глава 9. Генетическая регуляция иммунных реакций при болезнях органов пищеварения	190



Глава 10. Значение иммунных реакций в патогенезе болезней органов пищеварения . . . . .	196
Глава 11. Иммунодиагностика болезней органов пищеварения	213
Глава 12. Иммунокорригирующая терапия болезней органов пищеварения . . . . .	222
Список литературы . . . . .	240

## Монография

Анатолий Сергеевич Логинов  
Тамара Михайловна Царегородцева  
Маргарита Михайловна Зотина

### ИММУННАЯ СИСТЕМА И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Зав. редакцией Ю. В. Махотин  
Редактор Д. И. Губкина  
Художественный редактор Т. К. Винокурова  
Переплет художника В. С. Сергеевой  
Технический редактор Л. А. Зубова  
Корректор Т. Ф. Вагина

ИБ № 3885

Сдано в набор 27.12.85. Подписано к печати 10.09.86. Т-01465. Формат бумаги 84×108/з. Бумага тип. № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 13,44. Усл. кр.-отт. 13,44. Уч.-изд. л. 15,51. Тираж 9000 экз. Заказ 961. Цена 1 р. 50 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»  
103062, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 6 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.  
109088, Москва, Ж-88, Южнопортовая ул., 24.



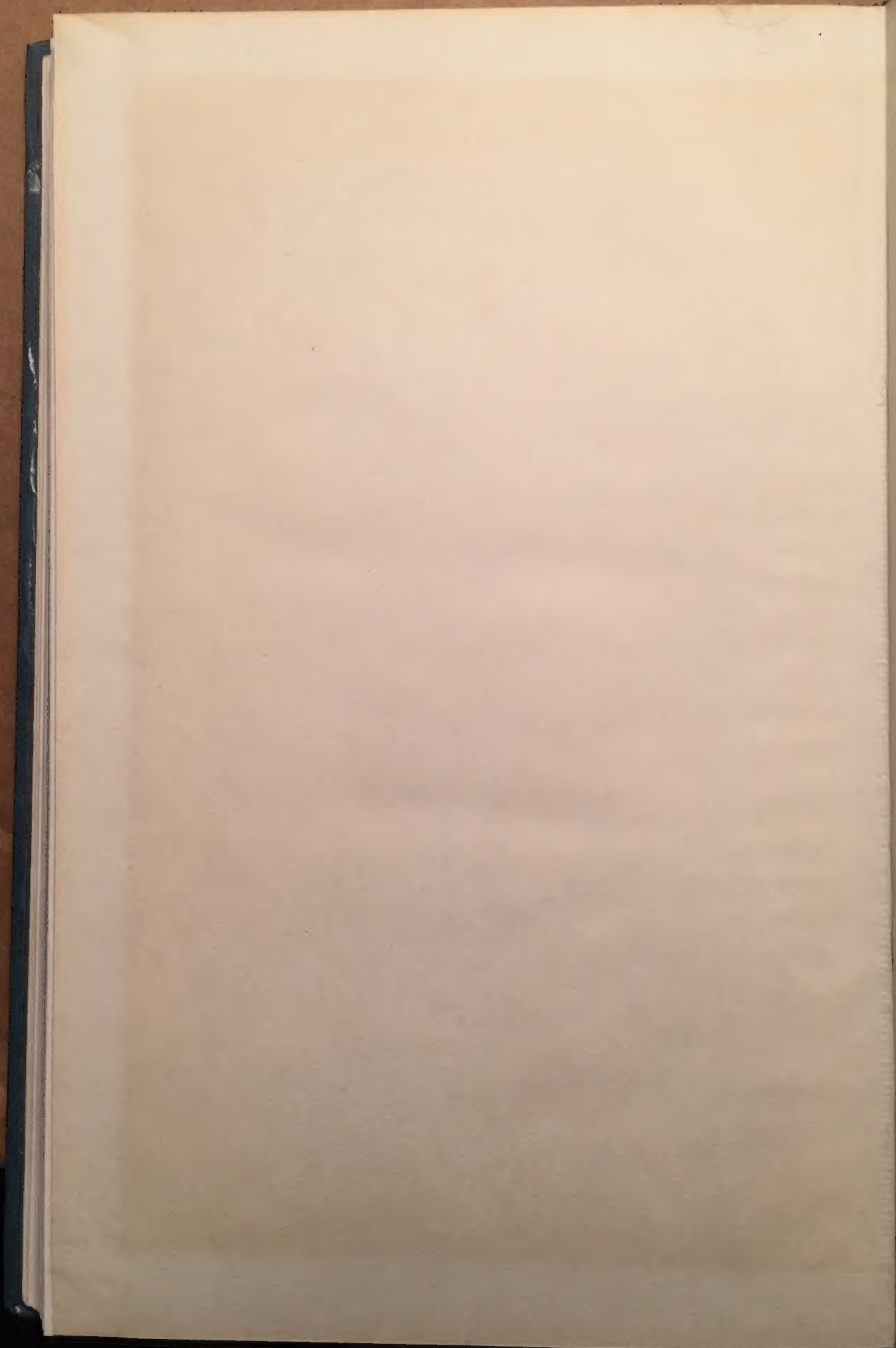
Ботаника	178
Микробиология	213
Органы	222
	240

рова

5. Формат бумаги высокая.  
Печать 9000 экз.  
Тираж

«Медицина»  
в Государственном комитете  
по торговле.  
4.











1р.50к.

Медицина 1986



А.С. ПЛОТНИКОВ, ТАМАЗ ПОПОВ, МАРИНА  
А.С. ПЛОТНИКОВ, ТАМАЗ ПОПОВ, МАРИНА